

## Research Paper

**Effects of Aerobic and Combined Training on the Gene Expression of Selected Biomarkers Associated with Heart Failure in Adult Male Wistar Rat**Romina Homaye Razavi<sup>1</sup> , Sadegh Cheragh-Birjandi<sup>\*1</sup> , Mostafa Teymuri-Kheravi<sup>1</sup> , Vahid Rezaei<sup>1</sup> , Najmeh Rezaeian<sup>1</sup> <sup>1</sup> Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.[10.22080/jaep.2026.31324.2248](https://doi.org/10.22080/jaep.2026.31324.2248)**Received:**

February 18, 2026

**Accepted:**

May 30, 2026

**Keywords:**

B-Type Natriuretic Peptide; N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide; Growth Differentiation Factor-15; Soluble Suppression of Tumorigenicity-2.

**Abstract**

**Background and Objective:** In patients with heart failure, the biomarkers sST2, GDF-15, NT-proBNP, and BNP are considered important indicators for disease diagnosis and prognosis. The present study aimed to compare the effects of aerobic and combined training on the levels of these biomarkers (sST2, GDF-15, NT-proBNP, and BNP) in adult male rats.

**Materials and Methods:** Twenty-four adult male rats (aged 18–20 weeks, body weight 300–380 g) were randomly assigned to three groups: combined training, aerobic training, and control (n = 8 per group). The combined training group performed aerobic and resistance exercises on alternating days for eight weeks, five sessions per week. The aerobic training protocol consisted of treadmill running at 40–60% of maximal speed for 60 minutes, while resistance training involved ladder climbing at 40–60% of maximal load for 45 minutes. Forty-eight hours after the final training session, heart tissue was collected and the expression of the target genes was assessed using real-time polymerase chain reaction (Real-Time PCR). Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test at a significance level of 0.05.

**Results:** The results showed that after eight weeks of intervention, the expression of BNP and NT-proBNP genes was significantly lower in both the aerobic and combined training groups compared with the control group ( $p \leq 0.05$ ). In contrast, the expression of GDF-15 and sST2 genes was significantly higher in these experimental groups than in the control group ( $p \leq 0.05$ ). No significant differences were observed between the combined and aerobic training groups for any of the variables.

**Conclusion:** Overall, eight weeks of aerobic and combined training in an animal model led to modulation of the expression of genes associated with cardiac function. These findings indicate beneficial adaptive responses to exercise and provide preliminary preclinical evidence supporting the potential role of exercise training as a non-pharmacological intervention; however, human studies are required to confirm clinical applicability.

**\*Corresponding Author:** Sadegh Cheragh-Birjandi**Email:** [s\\_birjandi2001@yahoo.com](mailto:s_birjandi2001@yahoo.com)

## Extended Abstract

### 1. Introduction

Despite advances in diagnosis and treatment, cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of mortality worldwide (1). Although atherosclerosis is a major underlying mechanism in many forms of CVD, the molecular pathways involved in disease progression are not fully understood, prompting extensive research into novel cardiovascular biomarkers (1). Among established markers, NT-proBNP and BNP are widely used prognostic indicators of cardiac dysfunction, with NT-proBNP demonstrating higher sensitivity for early heart failure detection (2–4). Growth differentiation factor-15 (GDF-15) is recognized as a biomarker associated with inflammation, oxidative stress, and atherosclerosis, while soluble ST2 (sST2) is emerging as a promising marker for heart failure diagnosis and prognosis (1,3). Physical inactivity is a major modifiable risk factor for cardiovascular disease, whereas regular exercise is associated with reduced mortality and improved life expectancy (5). The American Heart Association recommends both aerobic and resistance training in cardiac rehabilitation, and combined training has been shown to reduce mortality by approximately 28% (6). Previous studies have reported exercise-induced reductions in BNP and NT-proBNP levels (7,8). However, the molecular mechanisms underlying the effects of different exercise modalities on key cardiac-related genes, including sST2, GDF-15, NT-proBNP, and BNP, remain unclear. Therefore, the present study aimed to compare the effects of aerobic versus combined (aerobic-resistance) training on cardiac

gene expression of these markers in adult male Wistar rats

### 2. Methods

The present experimental study with a parallel-group design was conducted on 24 adults male Wistar rats (age: 18–20 weeks; body weight: 300–380 g) obtained from the Razi Vaccine and Serum Research Institute (Mashhad, Iran). Animals were housed under standard laboratory conditions (12-hour light/dark cycle,  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $50\pm 5\%$  humidity) with ad libitum access to food and water (9). After a one-week acclimatization period, rats were randomly assigned to three groups ( $n = 8$  per group): control (C), aerobic training (AT), and combined training (CT).

Maximal running speed was determined using an incremental exhaustive treadmill test starting at 10 m/min with 3 m/min increments every 3 minutes. The aerobic training protocol consisted of treadmill running at 40–60% of maximal speed for 60 minutes per session (10). Resistance training was performed on a ladder-climbing apparatus with progressively loaded weights corresponding to 40–60% of one-repetition maximum (1RM), consisting of 15 repetitions with 1-minute rest intervals (11). The combined training group performed both protocols on alternating days (resistance first, followed by aerobic exercise), with adjusted aerobic duration to match overall training load (10, 12, 13).

All training sessions were conducted five days per week for eight weeks. Forty-eight hours after the final exercise session and following a 12–14 h fasting period, animals were anesthetized via intraperitoneal injection of ketamine (60 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg). Blood samples were collected from the left ventricle, and cardiac tissues were

excised, snap-frozen in liquid nitrogen, and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Serum CRP levels were measured using immunoturbidimetry, while SOD, MDA, and TAC levels in cardiac tissue were assessed spectrophotometrically (14).

Gene expression analysis was performed using real-time PCR with GAPDH as the housekeeping gene, and relative expression levels were calculated using the  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  method (15,16).

### 3. Results

One-way ANOVA revealed significant between-group differences in BNP, NT-proBNP, GDF-15, and sST2 gene expression after eight weeks of intervention (all  $p < 0.001$ ; SMD = 0.84–0.91). Post-hoc analysis indicated that both combined and aerobic training significantly reduced BNP (29.5% and 19%), NT-proBNP (47% and 25.5%), and CRP (13% and 12.5%) compared with controls, while significantly increasing GDF-15 (59.4% and 22.6%) and sST2 (112% and 91%) expression (all  $p < 0.05$ ). In addition, both training modalities significantly increased SOD (33.4% and 31.5%) and TAC (8.3% and 4.1%), and reduced MDA levels (35% and 28.3%) compared with controls ( $p < 0.05$ ). No significant differences were observed between combined and aerobic training groups for any measured variable (all  $p > 0.05$ ).

### 4. Conclusion

The present study evaluated the effects of aerobic and combined training on cardiac-related gene expression (sST2, GDF-15,

NT-proBNP, and BNP) in adult male rats. Both training modalities significantly reduced NT-proBNP and BNP expression while increasing GDF-15 and sST2 expression compared with controls (17–19). These findings are generally consistent with previous studies reporting exercise-induced reductions in cardiac stress markers (19,20) and alterations in GDF-15 expression (20–22), although inconsistent findings have also been reported for GDF-15 (23,24) and sST2 (25–27). No significant differences were observed between aerobic and combined training for any measured variable. Overall, both exercise modalities induced favorable molecular adaptations associated with cardiac function regulation; however, no evidence of superiority of combined training was observed. Further studies with larger sample sizes and mechanistic assessments are warranted to clarify these findings.

### Funding

There is no funding support.

### Authors' contribution

All authors contributed to the conception and design of the study. Homaye-Razavi and Cheragh-Birjandi performed the experiments and data collection. Teymuri-Kheravi, Rezaei and Rezaeian conducted data analysis and interpretation. Homaye-Razavi and Cheragh-Birjandi drafted the manuscript, and all authors critically revised the manuscript and approved the final version for submission.

### Conflict of interest

Authors declared no conflict of interest.

پژوهشی

## اثر تمرینات هوازی و ترکیبی بر بیان ژن برخی بیومارکرهای مرتبط با نارسایی قلبی در موش‌های صحرایی نر بالغ

رومینا همای رضوی<sup>۱</sup> ID، صادق چراغ بیرجندی<sup>۲\*</sup> ID، مصطفی تیموری خروی<sup>۲</sup> ID، وحید رضایی<sup>۲</sup> ID، نجمه رضائیان<sup>۲</sup> ID

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.  
<sup>۲</sup> استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

doi: [10.22080/jaep.2026.31324.2248](https://doi.org/10.22080/jaep.2026.31324.2248)

### چکیده

**زمینه و هدف:** در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، بیومارکرهای NT-proBNP، GDF-15، sST2 و BNP به‌عنوان شاخص‌های مهم تشخیص و پیش‌آگهی بیماری مطرح هستند. در این مطالعه، هدف مقایسه بررسی اثر تمرینات هوازی و ترکیبی بر سطوح این بیومارکرها (sST2، GDF-15، NT-proBNP و BNP) در موش‌های صحرایی نر بالغ بود.

**مواد و روشها:** تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ (با سن ۱۸ تا ۲۰ هفته و محدوده وزنی ۳۸۰-۳۰۰ گرم) به‌صورت تصادفی در سه گروه تمرین ترکیبی، تمرین هوازی و کنترل (هر گروه ۸ سر) تقسیم شدند. گروه تمرین ترکیبی به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته، تمرینات هوازی و مقاومتی را در روزهای متناوب اجرا کردند. برنامه تمرین هوازی شامل دویدن روی تردمیل با شدت ۴۰-۶۰ درصد سرعت بیشینه به مدت ۶۰ دقیقه و تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از نردبان با شدت ۶۰-۴۰ درصد بار بیشینه به مدت ۴۵ دقیقه بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، بافت قلب استخراج و بیان ژن‌های موردنظر با روش Real-Time PCR سنجیده شد. داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ۵٪ تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که پس از هشت هفته مداخله، بیان ژن‌های BNP و NT-proBNP در دو گروه تمرین هوازی و ترکیبی، در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کمتر بود ( $p \leq 0.05$ ). در مقابل، بیان ژن‌های GDF-15 و sST2 در همین گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ( $p \leq 0.05$ ). در هیچ‌یک از متغیرها تفاوت معنی‌داری بین تمرین ترکیبی و تمرین هوازی مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** به‌طور کلی، هشت هفته تمرین هوازی و تمرین ترکیبی در مدل حیوانی موجب تعدیل بیان ژن‌های مرتبط با عملکرد قلبی شد. این یافته‌ها حاکی از پاسخ‌های تطابقی سودمند به تمرین بوده و شواهد پیش‌بالینی اولیه‌ای در حمایت از نقش بالقوه تمرین ورزشی به‌عنوان یک مداخله غیر دارویی ارائه می‌کنند؛ هرچند انجام مطالعات انسانی برای تأیید کاربرد بالینی ضروری است.

تاریخ دریافت:

۲۹ بهمن ۱۴۰۴

تاریخ پذیرش:

۰۹ خرداد ۱۴۰۵

کلیدواژه‌ها:

پپتید ناتریوتیک نوع B، پروهورمون N-ترمینال پپتید ناتریوتیک نوع B، فاکتور تمایز رشد ۱۵، گیرنده محلول مهار تومورزایی ۲.

\* نویسنده مسئول: صادق چراغ بیرجندی

ایمیل: [s\\_birjandi2001@yahoo.com](mailto:s_birjandi2001@yahoo.com)

## ۱ مقدمه

علیرغم پیشرفت‌های چشمگیر در تشخیص زود هنگام و مداخله، بیماری قلبی-عروقی همچنان به عنوان عامل اصلی مرگ‌ومیر در سطح جهان باقی مانده است. بیماری ایسکمیک قلب و سکته مغزی به ترتیب مسئول ۱۶ و ۱۱ درصد از کل مرگ‌ومیرها هستند. در این راستا، برآورد خطر ابتلای آینده فرد به بیماری قلبی-عروقی برای تعیین افرادی که نیاز به مراقبت یا درمان پیشگیرانه فشرده دارند، امری ضروری است. بنابراین، شناسایی عوامل افزایشدهنده خطر قلبی-عروقی از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. اگرچه تصلب شرایین به عنوان علت بنیادی بیماری قلبی-عروقی شناخته شده است، سازوکارهای پیچیده محرک شکل‌گیری پلاک‌های آترواسکلروتیک هنوز به وضوح درک نشده‌اند. این پلاک‌ها در نتیجه فرآیندهای پیچیده‌ای شکل می‌گیرند که شامل تعامل چربی‌های تجمع‌یافته، استرس اکسیداتیو، التهاب عروقی و پاسخ‌های ایمنی است. به‌طور کلی پذیرفته شده که سطح چربی‌های خون به تنهایی برای تبیین کامل پدیده آترواسکلروز کافی نیست. در نتیجه، حجم قابل‌توجهی از تحقیقات بر روی بیومارکرهای قلبی-عروقی متمرکز شده است. طیف گسترده‌ای از روش‌ها، از جمله ژنتیک، اپی‌ژنتیک، ترنسکریپتومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس، میکروبیومیکس، اپیدمیولوژی و تصویربرداری در جست‌وجوی عوامل خطر یا بیومارکرهای نوین برای بیماری قلبی-عروقی به کار گرفته شده‌اند (۱). پروهورمون N-ترمینال پپتید ناتریورتیک نوع <sup>۱</sup>B (NT-proBNP) و پپتید ناتریورتیک نوع <sup>۲</sup>B (BNP) از بیومارکرهای پیش‌آگهی‌دهنده مهم در فشار خون شریان ریوی<sup>۳</sup> (PAH) به شمار می‌روند. این بیومارکرها عمدتاً در پاسخ به فشار مکانیکی و استرس دیواره بطن از کاردیومیوسیت‌ها آزاد می‌شوند. در بیماری PAH، افزایش فشار شریان ریوی منجر به اختلال عملکرد

بطن راست، نارسایی سمت راست قلب و در نهایت مرگ می‌شود. عملکرد بطن راست عامل اصلی تعیین‌کننده بقا در این بیماران محسوب می‌گردد (۲). BNP، که یک نشانگر تثبیت‌شده برای اختلال عملکرد قلبی است، به طور گسترده در تشخیص، پایش و مدیریت نارسایی قلبی به کار می‌رود و در ارزیابی خطر، تشخیص افتراقی، طبقه‌بندی خطر و پیش‌بینی پیش‌آگهی بیماری ارزشمند می‌باشد (۳). BNP (متشکل از ۳۲ اسید آمینه) پپتیدی است که توسط سلول‌های عضله قلب در پاسخ به افزایش فشار درون‌قلبی و بزرگ‌شدن حفره‌های قلبی ساخته می‌شود و از پیش‌ساز خود یعنی proBNP (با ۱۰۸ اسید آمینه) مشتق می‌گردد. این مولکول فعال، سبب گشادشدن رگ‌ها، افزایش دفع سدیم و افزایش حجم ادرار می‌شود. در مقابل، NT-proBNP (دارای ۷۶ اسید آمینه) فاقد این فعالیت‌های زیستی است. مطالعات نشان می‌دهند که NT-proBNP نسبت به BNP، نشانگر حساس‌تری برای شناسایی اختلال عملکرد قلبی در مراحل اولیه به شمار می‌رود. امروزه از NT-proBNP در جمعیت عمومی به عنوان یک نشانگر زیستی برای نارسایی قلبی استفاده می‌شود که در تشخیص و در پیش‌بینی سیر بیماری نقش دارد (۴).

فاکتور تمایز رشد ۱۵ (GDF-15) یک سایتوکاین متعلق به ابرخانواده فاکتور رشد تبدیلی بتا است. این پروتئین به عنوان یک بیومارکر قوی برای پیش‌آگهی در بیماری‌های همراه مختلف در نظر گرفته می‌شود. فعال‌سازی GDF-15 با پروتئین p53 مرتبط است که در فرآیندهای التهاب، استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی انکوژن‌ها نقش دارد. در نتیجه، سطح GDF-15 در ماکروفاژهای موجود در پلاک‌های آترواسکلروتیک افزایش می‌یابد و ارتباط آن با خطر ابتلا به بدخیمی و مرگ‌ومیر ناشی از آن به خوبی اثبات شده است. در بیماری‌های قلبی-عروقی، GDF-15 به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده قوی

<sup>۳</sup> Pulmonary Arterial Hypertension

<sup>۴</sup> Growth Differentiation Factor 15

<sup>۱</sup> N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

<sup>۲</sup> B-type Natriuretic Peptide



عملکرد میوکارد داشت، در حالی که افزایش مدت تمرین به ۴۰ یا ۵۰ دقیقه، اثربخشی مشابهی در کاهش این شاخص‌ها نشان نداد (۷). همچنین، گزارش شده است که چهار هفته تمرین هوازی در موش‌های صحرایی بالغ مبتلا به دیابت، منجر به کاهش معنی‌دار سطوح NT-proBNP در بافت قلب می‌شود؛ البته اگرچه القای بیماری باعث افزایش این شاخص می‌گردد، اما تمرینات منظم می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی مؤثر، عوارض قلبی را از طریق تعدیل شاخص‌های پپتید ناتریوتیک بهبود بخشد (۸).

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر، مکانیسم‌های دقیق و مولکولی تأثیر مداخلاتی مانند ورزش بر سطوح بیومارکرهای سلولی کلیدی قلب از جمله sST2، GDF-15، NT-proBNP و BNP، هنوز به طور کامل شناخته نشده و نیازمند پژوهش‌های عمیق‌تری است. برای پرکردن این شکاف حیاتی دانش و ارائه بینشی روشن‌تر، هدف تحقیق حاضر، مقایسه‌ی نظام‌مند تأثیرات تمرینات هوازی و ترکیبی (هوازی-مقاومتی) بر این شاخص‌های سلامت قلب در یک مدل حیوانی کنترل‌شده (موش‌های صحرایی نر بالغ) تعریف شده است.

## ۲ مواد و روشها

### ۱-۲ طرح‌شناسی پژوهش

پژوهش حاضر یک مطالعه بنیادی از نوع تجربی است که به صورت آزمایشگاهی و با طرح گروه‌های موازی روی مدل حیوانی انجام گرفت. کلیه مراحل کار با حیوانات مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی (کد اخلاق: IR.IAU.BOJNOURD.REC.1404.010) و با کسب مجوز از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد انجام پذیرفت.

### ۲-۲ حیوانات آزمایشگاهی

تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ با میانگین سنی ۱۸ تا ۲۰ ماه و میانگین وزن ۳۰۰ تا ۳۸۰ گرم از

برای این بیماری‌ها، نارسایی قلبی و مرگ‌ومیر مرتبط با آن مطرح شده است (۱). پروتئین ST2 محلول<sup>۱</sup> (sST2) نیز که از ژن محرک رشد شماره ۲ مشتق می‌شود، به عنوان یک گیرنده فریبنده برای اینترلوکین-۳۳ (IL-33) عمل کرده و در فرآیندهای تصلب شرایین، التهاب عروقی و پاسخ به استرس میوکارد نقش دارد. سطح سرمی این پروتئین حساسیت بالایی نسبت به استرس کاردیومیوسیت‌ها نشان می‌دهد و به عنوان یک بیومارکر امیدبخش برای تشخیص نارسایی قلبی مطرح شده است (۳).

در میان عوامل خطر متعدد مؤثر در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی، سبک زندگی بی‌تحرک که با سطوح پایین فعالیت بدنی مشخص می‌شود، امروزه به عنوان یکی از دلایل اصلی سلامت نامطلوب قلبی-عروقی شناخته می‌شود. در مقابل، ورزش منظم و فعالیت بدنی با طیف گسترده‌ای از فواید سلامتی و کاهش قابل توجه خطر بیماری‌های قلبی-عروقی همراه است. چندین مطالعه طولانی‌مدت نشان داده‌اند که افزایش فعالیت بدنی با کاهش مرگ‌ومیر ناشی از همه علل مرتبط بوده و ممکن است به طور متوسط باعث افزایش امید به زندگی شود؛ اثری که ارتباط نزدیکی با کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و تنفسی دارد (۵). دستورالعمل انجمن قلب آمریکا تمرینات هوازی و تمرینات مقاومتی را به عنوان ارکان اصلی توانبخشی قلبی مبتنی بر ورزش توصیه می‌کند. یک متآنالیز از پایگاه کاکرین نشان داد که ترکیب این دو نوع تمرین (هوازی و مقاومتی) با کاهش ۲۸ درصدی مرگ‌ومیر و کاهش ۳۱ درصدی بستری مجدد در بیمارستان در بیماران قلبی-عروقی همراه است (۶). در همین راستا نشان داده شده است چهار هفته تمرین روی نوارگردان در موش‌های صحرایی بالغ مبتلا به نارسایی قلبی، منجر به کاهش معنی‌دار سطوح NT-proBNP و BNP می‌گردد. به عبارتی تمرین با مدت ۲۰ دقیقه بیشترین اثر بهبوددهنده را بر

<sup>1</sup> Soluble ST2 protein

انستیتو سرم‌سازی رازی مشهد تهیه شدند. حیوانات در آزمایشگاه استاندارد جوندگان (چرخه ۱۲ ساعت روشنایی تاریکی و درجه حرارت  $22 \pm 2$  و رطوبت نسبی  $50 \pm 5$  درصد) نگهداری شدند و تمامی ملاحظات اخلاقی مربوط به کار با حیوانات آزمایشگاهی در طی مطالعه رعایت گردید. همچنین در طراحی پروتکل تلاش شد تا از هرگونه آزار جسمی یا اعمال روش‌های غیرضروری اجتناب شود. حیوانات با رژیم غذایی استاندارد آزمایشگاهی جوندگان (پروتئین خام  $19/5$  تا  $20/5$  درصد، چربی  $4/5$  تا  $5/3$  درصد، فیبر  $4$  تا  $4/5$  درصد، کربوهیدرات  $55$  تا  $60$  درصد، کلسیم  $0/95$  تا  $1$  درصد، فسفر  $0/65$  تا  $0/7$  درصد، نمک  $0/5$  تا  $0/55$  درصد، لیزین  $1/15$  درصد، متیونین  $0/33$  درصد، ترئونین  $0/72$  درصد، تریپتوفان  $0/25$  درصد و کالری  $16/6$  تا  $17$  mg/kg) آب لوله‌کشی به صورت دسترسی نامحدود تغذیه شدند (۹). حیوانات به صورت گروهی (تعداد ۴ سر در هر قفس با مساحت کف استاندارد) نگهداری شدند. پس از طی یک دوره یک هفته‌ای سازگاری با محیط آزمایشگاه، موش‌های صحرایی به طور تصادفی به سه گروه کنترل (C)، تمرین ترکیبی (CT) و تمرین هوازی (AT) (هر گروه ۸ سر) تقسیم شدند. این طراحی سه‌گروهی با هدف تمرکز بر مقایسه مستقیم اثرات تمرین ترکیبی در مقابل تمرین خالص هوازی و کنترل، و پرهیز از تعدد بیش از حد گروه‌ها در مطالعه با متغیرهای وابسته متعدد انجام شد.

## ۳-۲ پروتکل تمرین

تمرینات پنج روز در هفته و به مدت هشت هفته انجام شد. پیش از شروع برنامه اصلی، حیوانات طی یک دوره پنج‌روزه با تجهیزات آشنایی یافتند؛ در این دوره موش‌ها روزانه ۱۵ تا ۲۰ دقیقه روی تردمیل (با سرعت بسیار کم و بدون شیب) و نردبان (بدون وزنه) قرار گرفتند تا با محیط سازگار شوند. پس از آشناسازی، برای تجویز تمرین و تعیین ظرفیت جسمانی و شدت فعالیت ورزشی، ظرفیت هوازی بیشینه و یک تکرار بیشینه، تعیین گردید.

در پروتکل تمرین هوازی، از روش غیرمستقیم برای تعیین شدت تمرین استفاده شد. برای این منظور، حیوانات پس از ۵ دقیقه گرم کردن با شدت پایین (تقریباً معادل ۸ متر در دقیقه روی تردمیل مخصوص جوندگان)، یک آزمون ورزشی فزاینده تا مرحله خستگی اجرا گردید. آزمون با سرعت اولیه ۱۰ متر در دقیقه آغاز شد و افزودن بار سرعتی به‌صورت پله‌ای انجام شد؛ به‌گونه‌ای که هر سه دقیقه، ۳ متر بر دقیقه به سرعت آن افزوده شد تا زمانی که حیوانات دیگر قادر به ادامه دویدن نباشند. سپس سرعت بیشینه هر موش به‌طور جداگانه ثبت گردید. از آنجا که تردمیل چندکاناله بود، شدت تمرین برای هر حیوان بر اساس درصدی از سرعت بیشینه فردی خود (نه میانگین گروه) تنظیم شد. برنامه تمرین هوازی شامل دویدن روی تردمیل بدون شیب، با شدتی معادل ۴۰ تا ۶۰ درصد از سرعت بیشینه به‌دست‌آمده برای هر موش، به مدت ۶۰ دقیقه در هر جلسه بود (۱۰). در پروتکل تمرین مقاومتی، برای برآورد قدرت بیشینه موش‌ها از آزمون یک تکرار بیشینه (1RM) با نردبان استفاده شد. بدین صورت که در جلسه اول، موش‌ها در حالی که وزنه‌ای معادل ۷۵ درصد وزن بدنشان به دم آن‌ها متصل شده بود، از نردبان مخصوص بالا می‌رفتند. پس از آنکه موش‌ها یک بار موفق به بالا رفتن کامل شدند، وزنه‌ای ۳۰ گرمی به وزن قبلی اضافه شد و این فرآیند تکرار گردید. افزودن تدریجی وزنه‌ها تا جایی ادامه یافت که موش توانایی انجام بیش از سه تکرار را نداشته باشد. این نقطه به عنوان نقطه «شکست» در نظر گرفته شد و از رکورد ۳ تکرار بیشینه (3RM) برای محاسبه و برآورد 1RM حیوان استفاده گردید. تمرینات مقاومتی اصلی شامل بالا رفتن از نردبان با وزنه متصل به دم، با شدتی معادل ۴۰ تا ۶۰ درصد از 1RM برآورد شده بود. هر جلسه تمرین حدود ۴۵ دقیقه و شامل ۱۵ تکرار با فواصل استراحت یک‌دقیقه‌ای بین هر تکرار بود. برای تشویق موش‌ها، از هیچ‌گونه محرک آزاردهنده‌ای مانند شوک الکتریکی استفاده نشد و تنها در موارد ضروری، انتهای دم حیوان به‌صورت ملایم لمس

CRP موجود در نمونه با آنتی‌بادی‌های اختصاصی تشکیل کمپلکس داده و میزان کدورت حاصل، مستقیماً با غلظت CRP در نمونه متناسب است (حساسیت کیت: ۲ میلی‌گرم در لیتر). همچنین، سنجش سطوح سوپراکسید دیسموتاز<sup>۲</sup> (SOD)، مالون‌دی‌آلدئید<sup>۳</sup> (MDA) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل<sup>۴</sup> (TAC) در بافت قلب، مطابق با دستورالعمل کیت‌های شرکت نوند سلامت (ایران) و به روش اسپکتروفتومتری انجام شد (۱۳).

برای سنجش بیان ژن‌های مورد نظر، ۲۰ میلی‌گرم از بافت قلب با استفاده از اسکالپل خرد شده و در محلول تریزول (Trizol) قرار گرفت. RNA کل استخراج و خالص‌سازی گردید و پس از تأیید کیفیت و کمیت آن، سنتز cDNA با استفاده از کیت رونوشت‌برداری معکوس انجام شد. واکنش Real-time PCR با استفاده از دستگاه سیکلر حرارتی و مسترمیکس SYBR Green (شرکت Thermo Scientific، ایالات متحده) با به‌کارگیری آغازگرهای اختصاصی (ارائه شده در جدول ۱) اجرا گردید. پروتکل چرخه حرارتی شامل یک مرحله واسرشت‌سازی اولیه (۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۱۰ دقیقه) و ۴۰ چرخه متشکل از سه مرحله: ۲۰ ثانیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه در ۶۰ درجه سانتی‌گراد و ۵۰ ثانیه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد بود. جهت نرمال‌سازی بیان ژن‌های هدف، از ژن GAPDH به عنوان ژن مرجع (Housekeeping gene) استفاده گردید.

بیان نسبی ژن‌های مورد مطالعه با استفاده از روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (comparative Ct method;  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ) محاسبه شد. ابتدا مقدار  $\Delta Ct$  برای هر نمونه از اختلاف Ct ژن هدف و Ct ژن مرجع محاسبه گردید. سپس مقدار  $\Delta\Delta Ct$  از تفاضل  $\Delta Ct$  گروه مداخله و  $\Delta Ct$  گروه کنترل به‌دست آمد. در نهایت، تغییرات نسبی بیان ژن به‌صورت  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  گزارش شد. در این روش فرض می‌شود بازده تکثیر

گردید (۱۰). تمرین ترکیبی در روزهای متناوب و در ساعت معینی از روز، پنج روز در هفته و به مدت هشت هفته انجام شد (۱۰). موش‌های گروه تمرین ترکیبی، در نیمه نخست هر جلسه تمرین مقاومتی و در نیمه دوم آن تمرین هوازی را انجام می‌دادند. تمرین مقاومتی همواره پیش از تمرین هوازی اجرا می‌شد تا از بروز خستگی زودرس ناشی از فعالیت هوازی جلوگیری شود (۱۱). پروتکل تمرین هوازی در گروه ترکیبی دقیقاً مشابه گروه تمرین هوازی بود، با این تفاوت که به‌منظور همسان‌سازی حجم تمرین، مدت آن به نصف کاهش یافت. گروه کنترل در طول دوره پژوهش هیچ‌گونه مداخله ورزشی دریافت نکرد (۱۲).

## ۲-۴ روش‌های اندازه‌گیری

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی (جهت حذف اثرات حاد تمرین و رسیدن به وضعیت پایه)، تمامی حیوانات با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (۶۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) بیهوش شدند. پس از اطمینان از بیهوشی کامل، خون‌گیری مستقیم از بطن چپ قلب انجام شد که منجر به مرگ حیوان گردید؛ جهت تأیید قطعی مرگ نیز از روش کشش گردنی (Cervical Dislocation) استفاده شد. بلافاصله پس از آن، بافت قلب جدا گردیده، با محلول سالین شستشو داده شد و پس از توزین، سریعاً در نیتروژن مایع منجمد و تا زمان انجام آزمون‌ها در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. لاشه موش‌ها نیز طبق پروتکل‌های اخلاقی، جهت معدوم‌سازی به روش بهداشتی به مرکز پسماند بیولوژیک دانشگاه منتقل گردید.

نمونه‌های خون جهت جداسازی سرم به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۳۰۰۰ سانتریفیوژ شدند. سطح سرمی پروتئین واکنشی C<sup>۱</sup> (CRP) با استفاده از کیت شرکت پارس‌آزمون (ایران) و به روش ایمنوتوربیدیمتری اندازه‌گیری شد. در این روش،

<sup>3</sup> Malondialdehyde

<sup>4</sup> Total antioxidant capacity

<sup>1</sup> C-reactive protein

<sup>2</sup> Superoxide dismutase



ژن هدف و ژن مرجع تقریباً برابر و نزدیک به ۱۰۰٪ است (۱۴، ۱۵).

جدول ۱. مشخصات پرایمرهای ژن

| نام ژن    | پرایمر پیش رو         | پرایمر معکوس           |
|-----------|-----------------------|------------------------|
| GAPDH     | TGCACCACCAACTGCTTAGC  | GGATGCAGGGATGATGTTCT   |
| BNP       | TTGCGTACGTTACGAAGGA   | TTCGCTCACGTAAAGCTGGT   |
| NT-proBNP | GTGTGATGGTGGGTATGGGT  | GGTCATTGTAGAAAGTGTGGTG |
| GDF-15    | CTTTTGAGGGACCATTTCGAG | GCAGAAGTAACCATGGCATC   |
| sST2      | GGGAGCATCTCTCGGTCTATG | TATCTCAGCTACCCATCCAGG  |

نسبت به گروه کنترل پایین‌تر است ( $p = 0/001$ ). این در حالی است که بین دو گروه تجربی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p = 0/85$ ) (جدول ۲).

در مورد شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی، نتایج نشان داد که سطح SOD در گروه‌های تمرین ترکیبی و هوازی به ترتیب ۳۳/۴ درصد و ۳۱/۵ درصد نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشته است ( $p < 0/001$ ). همچنین سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) در گروه ترکیبی ۸/۳ درصد و در گروه هوازی ۴/۱ درصد نسبت به کنترل بیشتر بود، هرچند این تفاوت بین دو گروه تمرینی معنی‌دار نبود ( $p = 0/32$ ) (جدول ۲).

در نهایت، در بررسی شاخص اکسایشی MDA، نتایج آزمون توکی نشان داد که هر دو نوع مداخله باعث کاهش معنی‌دار این شاخص شده‌اند؛ به طوری که میزان MDA در گروه تمرین ترکیبی ۳۵ درصد و در گروه تمرین هوازی ۲۸/۳ درصد نسبت به گروه کنترل کمتر بود ( $p = 0/001$ ) (جدول ۲).

## ۵-۲ تجزیه و تحلیل آماری

پس از جمع‌آوری داده‌ها و ورود آن‌ها به نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۷)، داده‌های خام مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک و همگنی واریانس‌ها با آزمون لون بررسی شد. در ادامه، برای تحلیل فرضیه‌های پژوهش از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و جهت مقایسه‌های دوگانه بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## ۳ نتایج

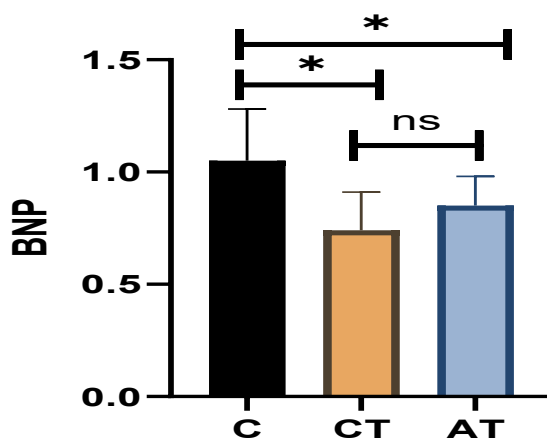
نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که پس از هشت هفته مداخله، بین گروه‌های پژوهش از نظر سطح CRP تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $p < 0/001$ ). آزمون تعقیبی توکی مشخص کرد که سطح این شاخص در گروه‌های تمرین ترکیبی و تمرین هوازی به ترتیب ۱۳ درصد و ۱۲/۵ درصد

جدول ۲. شاخص‌های بیوشیمیایی و وزن حیوانات به تفکیک گروه‌های تحقیق

| تمرین ترکیبی  | تمرین هوازی  | کنترل         |                     |
|---------------|--------------|---------------|---------------------|
| ۱۴۹/۵±۱۶/۵۷   | ۱۵۰/۳±۱۷/۲۸  | ۱۷۱/۷۵± ۲۹/۲۳ | (ng/ml) CRP         |
| ۵۰۷/۴۲±۱۲۴/۴۷ | ۵۰۰/۳۲±۷۳/۲۳ | ۳۸۰/۳۸±۶۰/۲۵  | (U/ml) SOD          |
| ۰/۳۶±۰/۱۰     | ۰/۳۵±۰/۱۲    | ۰/۳۴±۰/۱۰     | (μmol/L) TAC        |
| ۱۷/۵۴±۶/۰۱    | ۱۹/۳۳±۵/۱۲   | ۲۶/۹۷±۴/۲۷    | (μmol/L) MDA        |
| ۳۵۰/۲۷±۵/۶۸   | ۳۴۲/۲۹±۴/۶۱  | ۳۲۰/۳۱±۴/۵۷   | وزن پیش آزمون (گرم) |
| ۲۷۷/۰۰±۴/۳۲   | ۲۷۲/۰۰±۴/۴۱  | ۳۴۵/۵۷±۴/۶۴   | وزن پس‌آزمون (گرم)  |

ترتیب ۲۹/۵ درصد و ۱۹ درصد نسبت به گروه کنترل پایین‌تر است ( $p = ۰/۰۰۱$  و  $CI \ ۹۵\%$  بین  $-۰/۴۲$  تا  $-۰/۱۸$ ). این در حالی است که بین خود این گروه‌های تجربی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p = ۰/۲۱$ ).

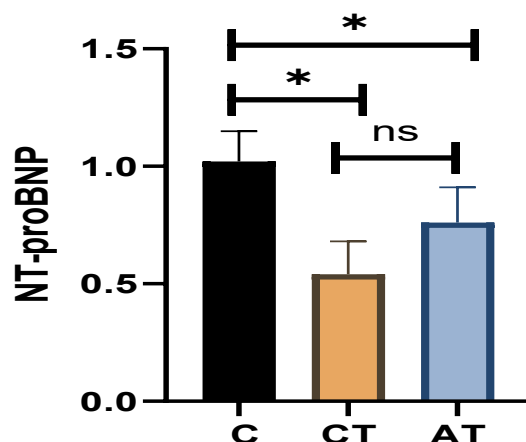
نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که پس از هشت هفته مداخله، بین گروه‌های پژوهش از نظر بیان ژن BNP تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $p < ۰/۰۰۱$ ) و میزان SMD یا اندازه اثر برابر با  $۰/۸۸$  است. آزمون تعقیبی توکی مشخص کرد که بیان این ژن در هر دو گروه تمرین ترکیبی و هوازی به



شکل ۱. بیان ژن BNP در گروه‌های مورد مطالعه؛ \* تفاوت معنی‌دار گروه تمرین ترکیبی (CT) و هوازی (AT) با گروه کنترل (C)؛ سطح معنی‌داری  $p \leq ۰/۰۵$ .

ترکیبی و تمرین هوازی به ترتیب ۴۷ درصد و ۲۵/۵ درصد نسبت به گروه کنترل پایین‌تر است ( $p = ۰/۰۰۱$ ) و  $CI \ ۹۵\%$  بین  $-۰/۴۳$  تا  $-۰/۱۴$  است. این در حالی است که بین خود این گروه‌های تجربی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p = ۰/۲۸$ ).

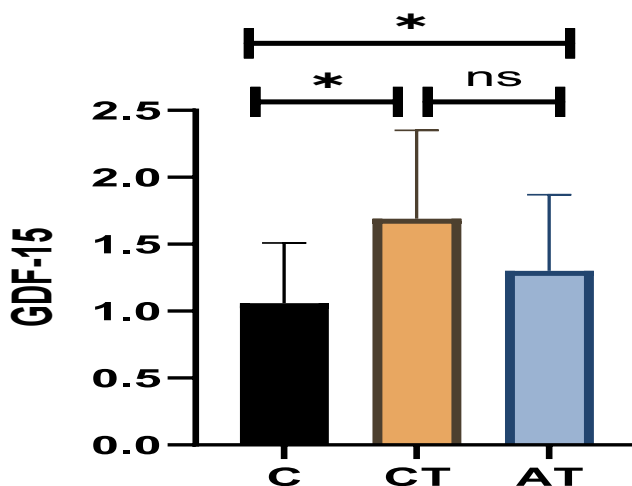
نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که پس از هشت هفته مداخله، بین گروه‌های پژوهش از نظر بیان ژن NT-proBNP تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $p < ۰/۰۰۱$ ) و میزان SMD یا اندازه اثر برابر با  $۰/۸۴$  است. آزمون تعقیبی توکی مشخص کرد که بیان این ژن در گروه‌های تمرین



شکل ۲. بیان ژن NT-proBNP در گروه‌های مورد مطالعه؛ \* تفاوت معنی‌دار گروه تمرین ترکیبی (CT) و هوازی (AT) با گروه کنترل (C)؛ سطح معنی‌داری  $p \leq 0.05$ .

ترتیب ۵۹/۴ درصد و ۲۲/۶ درصد نسبت به گروه کنترل بالاتر است ( $p = 0.001$  و  $95\%$  CI بین ۰/۳۵ تا ۰/۹۱). این در حالی است که بین خود این گروه‌های تجربی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p = 0.18$ ).

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که پس از هشت هفته مداخله، بین گروه‌های پژوهش از نظر بیان ژن GDF-15 تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $p < 0.001$ ) و میزان SMD یا اندازه اثر برابر با ۰/۸۹). آزمون تعقیبی توکی مشخص کرد که بیان این ژن در گروه‌های تمرین ترکیبی و تمرین هوازی به

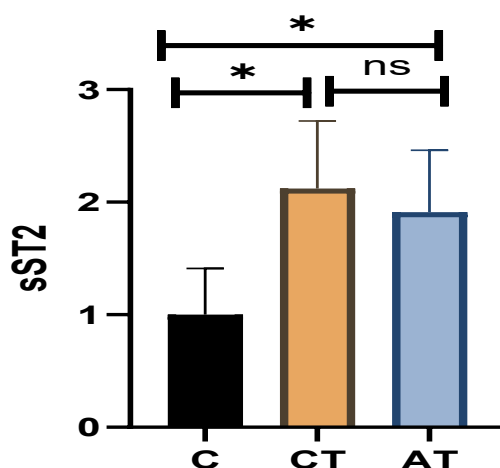


شکل ۳. بیان ژن GDF-15 در گروه‌های مورد مطالعه؛ \* تفاوت معنی‌دار گروه تمرین ترکیبی (CT) و هوازی (AT) با گروه کنترل (C)؛ سطح معنی‌داری  $p \leq 0.05$ .

با ۰/۹۱). آزمون تعقیبی توکی مشخص کرد که بیان این ژن در گروه‌های تمرین ترکیبی و تمرین هوازی به ترتیب ۱۱۲ درصد و ۹۱ درصد نسبت به گروه کنترل بالاتر است ( $p = 0.001$  و  $95\%$  CI بین ۰/۶۲ تا ۱/۶۱).

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که پس از هشت هفته مداخله، بین گروه‌های پژوهش از نظر بیان ژن sST2 تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $p < 0.001$ ) و میزان SMD یا اندازه اثر برابر

این در حالی است که بین خود این گروه‌های تجربی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p = ۰/۱۵$ ).



شکل ۴. بیان ژن sST2 در گروه‌های مورد مطالعه؛ \* تفاوت معنی‌دار گروه تمرین ترکیبی (CT) و هوازی (AT) با گروه کنترل (C)؛ سطح معنی‌داری  $p \leq ۰/۰۵$ .

## ۴ بحث

در نارسایی قلبی و نیز ارزیابی درگیری قلبی در بیماری‌های ریوی مانند بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) نقشی اساسی ایفا می‌کند. افزایش معنی‌دار سطح آن‌ها در خون، عموماً بازتاب‌دهنده افزایش استرس دیواره قلب و نیاز به مداخله درمانی است (۱۶). همسو با پژوهش حاضر، نشان داده شد که شش‌هفته تمرین تناوبی شدید می‌تواند سطوح NT-proBNP را به‌طور معنی‌داری کاهش داده و در کنترل و تعدیل ترشح BNP و پپتید ناتریوتیک دهلیزی (ANP) در موش‌های صحرایی پس از سکته قلبی مؤثر باشد (۱۷). گزارش شده است که یک دوره تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) توانست به‌طور معنی‌داری وزن، شاخص توده بدنی، نسبت دور کمر به باسن، ضربان قلب استراحت و سطح NT-proBNP را در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلب کاهش دهد و به عنوان یک مداخله مؤثر در مدیریت این بیماری مطرح باشد (۱۸). ناهمسو با پژوهش حاضر، نشان داده شد که پس از ۱۲ هفته، فعالیت بدنی به عنوان درمان مکمل، منجر به بهبود معنی‌دار درون‌گروهی در ظرفیت عملکردی (افزایش مسافت پیاده‌روی) و سطح نشانگر خونی NT-proBNP در بیماران شد. اما هنگام مقایسه‌ی مستقیم بین دو

هدف از پژوهش حاضر، ارزیابی اثر تمرینات هوازی و ترکیبی بر بیان ژن شاخص‌های منتخب سلامت قلب شامل sST2، GDF-15، NT-proBNP و BNP در موش‌های صحرایی نر بالغ می‌باشد. با توجه به نتایج پژوهش حاضر، بیان ژن‌های NT-proBNP و BNP در دو گروه تمرین هوازی و ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد. BNP و پیش‌ساز آن، NT-proBNP، به‌عنوان نشانگرهای بیوشیمیایی کلیدی در ارزیابی سلامت قلبی عمل می‌کنند. این پپتیدها عمدتاً توسط سلول‌های عضله قلبی بطن‌ها در پاسخ به افزایش فشار و حجم خون (نظیر نارسایی قلبی، فشار خون ریوی یا ایسکمی) ترشح می‌شوند. BNP با اثرات مدر، گشادکنندگی عروق و مهار سیستم رنین-آنژیوتانسین به کاهش بار قلب کمک می‌کند، در حالی که NT-proBNP قطعه غیرفعال باقی‌مانده از فرآیند تولید BNP است. در عمل بالینی، اندازه‌گیری سطح این دو نشانگر به‌ویژه NT-proBNP که پایداری بیشتر و نیمه‌عمر طولانی‌تری دارد، برای تشخیص، درجه‌بندی شدت، پیش‌آگهی و پایش پاسخ به درمان

افزایش می‌یابد، که نشان‌دهنده نقش این مولکول در سیگنال‌دهی متابولیک بدن است (۲۲). نشان داده شده است که پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت بالا، سطح پلاسمایی GDF-15 در افراد مبتلا به چاقی به‌طور معنی‌داری افزایش یافت (۲۳). نوری‌نژاد و همکاران گزارش کردند که تمرینات هوازی منجر به افزایش معنی‌دار سطح سرمی GDF-15 می‌شود که با یافته‌های پژوهش حاضر هم‌سو است. اما در مطالعه آن‌ها تمرینات مقاومتی کاهش چشمگیر و معنی‌داری در این نشانگر ایجاد کرد و تمرینات ترکیبی نیز بی‌تأثیر بود که هر دو بخش، در تضاد با نتایج پژوهش حاضر قرار می‌گیرند (۲۴). در تقابل با یافته‌های پژوهش حاضر، نتایج یک پژوهش فراتحلیل نشان داد که ورزش حاد منجر به افزایش معنی‌دار و کوتاه‌مدت در سطح گردش خونی GDF-15 می‌شود. در مقابل، ورزش مزمن (برنامه‌های تمرینی طولانی‌مدت) تأثیر آماری معنی‌داری بر سطح پایه این نشانگر نداشت. این الگو حاکی از آن است که افزایش GDF-15 بیشتر یک پاسخ آنی و گذرا به تک‌جلسه ورزش است و ممکن است در ایجاد برخی از اثرات مفید متابولیک ناشی از ورزش نقش داشته باشد. هرچند تأیید رابطه‌ی علیّ مستلزم مطالعات طولی‌مدت آینده است (۲۵).

در ادامه، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن sST2 در دو گروه تمرین هوازی و ترکیبی به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است. GDF-15 و sST2 (فراآورده محلول ST2) از نشانگرهای نوین استرس قلبی عروقی محسوب می‌شوند که با بروز CVD از جمله نارسایی قلبی مرتبط هستند. افزون بر این، مطالعات نشان داده‌اند که GDF-15 با شاخص‌های بازسازی قلبی مانند هایپرتروفی بطن چپ و کاهش کسر جهشی مرتبط بوده‌اند، در حالی که در مطالعه قلب فرامینگهام، sST2 با بروز فشار خون سیستولیک شریانی ارتباط داشته است (۲۶). همسو با پژوهش حاضر، نشان داده شد که دویدن ماراثن منجر به افزایش چشمگیر غلظت sST2 در ورزشکاران

گروه (تمرین در مقابل کنترل)، تفاوت آماری معنی‌داری در میزان تغییرات این شاخص‌ها مشاهده نشد. بنابراین، با وجود نتایج امیدوارکننده، برای اثبات اثربخشی قطعی، انجام مطالعات گسترده‌تر ضروری است (۱۹).

همچنین، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن GDF-15 در دو گروه تمرین هوازی و ترکیبی به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است. نارسایی قلبی با وجود درمان‌های استاندارد، بار سنگینی بر نظام سلامت تحمیل می‌کند و نیاز به ابزارهای پیش‌بینی‌کننده بهتر را پررنگ می‌سازد. اگرچه نشانگرهای خونی مانند NT-proBNP برای پیش‌آگهی بیماری به‌کار می‌روند، اما پیچیدگی بیماری مستلزم یافتن نشانگرهای جدیدی است که مسیرهای مولکولی مختلف را پوشش دهند. در این راستا، GDF-15 به عنوان یک نشانگر امیدوارکننده مطرح است که در شرایط التهابی و استرس اکسیداتیو بیان شده و بازتاب‌دهنده بازسازی قلبی است. با این حال، مطالعات پیشین اغلب بر اندازه‌گیری اولیه و یک‌باره آن تکیه کرده‌اند و نقش الگوی پویای آن در طول زمان (اندازه‌گیری‌های متوالی) و همچنین ارزش افزوده آن در کنار دیگر نشانگرها (رویکرد چندنشانگری) به‌ویژه در نارسایی حاد قلبی، به‌طور کامل روشن نیست (۲۰). همسو با پژوهش حاضر نشان داده شد که یک برنامه ۱۶ هفته‌ای تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) توانست شاخص‌های ترکیب بدن شامل وزن، BMI و درصد چربی بدن را به‌ویژه در گروه زنان سالمند دارای چاقی، به‌صورت معنی‌داری بهبود بخشد. همچنین، سطح نشانگر GDF-15 در این گروه افزایش معنی‌داری نشان داد که می‌تواند بیانگر سازگاری متابولیک مفید ناشی از ورزش باشد (۲۱). GDF-15 در پاسخ به ورزش، عمدتاً از کبد (به عنوان یک هپاتوکاین) ترشح می‌شود و افزایش آن در جریان خون توسط نسبت گلوکاگون به انسولین تنظیم می‌گردد. همچنین سطح آن در شرایط محرومیت مزمن انرژی (مانند بی‌اشتهایی عصبی)



شده که ترشح آن در پاسخ به بار مکانیکی قلب، اطلاعات ارزشمندی درباره‌ی بازسازی و فیبروز میوکارد ارائه می‌دهد و با مرگ‌ومیر در بیماران نارسایی قلبی با کسر جهشی کاهش‌یافته (HFrEF) مرتبط است. با این حال، مطالعات کافی درباره ارتباط این نشانگر با پارامترهای عینی تست ورزش قلبی-ریوی انجام نشده است (۲۹).

## ۵ نتیجه‌گیری

به‌طور کلی، هشت هفته تمرین هوازی و تمرین ترکیبی در مدل حیوانی موجب بهبود معنی‌دار شاخص‌های التهابی، اکسایشی و آنتی‌اکسیدانی و تعدیل بیان ژن‌های مرتبط با عملکرد قلبی شد. این یافته‌ها حاکی از پاسخ‌های تطابقی سودمند به تمرین بوده و شواهد پیش‌بالینی اولیه‌ای در حمایت از نقش بالقوه تمرین ورزشی به‌عنوان یک مداخله غیر دارویی ارائه می‌کنند؛ هرچند انجام مطالعات انسانی برای تأیید کاربرد بالینی ضروری است.

## تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافی در این پژوهش وجود ندارد.

## مشارکت نویسندگان

صادق چراغ بیرجندی، مصطفی تیموری خروی، وحید رضایی و نجمه رضائیان ایده‌پردازی، طراحی پژوهش و نظارت علمی را به عهده داشتند. صادق چراغ بیرجندی و رومینا همای رضوی گردآوری داده‌ها و تحلیل آماری را انجام دادند. رومینا همای رضوی نگارش پیش‌نویس مقاله را انجام داده است. همه نویسندگان محتوای مقاله را مطالعه و تأیید کردند.

غیرحرفه‌ای می‌شود، به‌طوری که در خط پایان، ۹۴٪ از دوندگان از حد آستانه این نشانگر فراتر رفتند. دوندگان سریع‌تر سطوح بالاتری از sST2 را نشان دادند و هیچ ارتباطی بین sST2 و تروپونین قلبی I (cTnI) در هیچ‌یک از زمان‌های اندازه‌گیری مشاهده نشد. داده‌ها نشان می‌دهند که عوامل پیچیده‌ای شامل مشخصات فردی (جنسیت، قد)، عملکرد ورزشی (بهترین زمان شخصی، شدت مسابقه) و الگوی تمرینی (ساعات تمرین هفتگی) در تعیین غلظت sST2 در دوندگان ماراتن نقش دارند. همچنین، معنای پیش‌آگهی درازمدت سطوح افزایش‌یافته sST2 در ورزشکاران و نیز اینکه آیا افزایش قابل‌توجه آن پس از ماراتن مرتبط با استرس قلبی-تنفسی است یا خواص ضدالتهابی، شایسته پژوهش‌های بیشتر است (۲۷). برخلاف یافته‌های پژوهش حاضر، مطالعه دودک و همکاران تأیید کرد که sST2 نشانگری کلیدی برای ارزیابی استرس، فیبروز و التهاب قلبی است و سطح آن با شدت بیماری، کاهش ظرفیت عملکردی و پیش‌آگهی نامطلوب در بیماران قلبی به ویژه نارسایی قلبی ارتباط مستقیم دارد (۲۸). در واقع، نارسایی قلبی یک سندرم بالینی پیچیده و شایع در سطح جهانی است که مشخصه اصلی آن در فرم مزمن، عدم تحمل ورزش است. این عارضه با اختلال در عملکرد قلبی و ریوی، کاهش پرفیوژن عضلات و در نتیجه افت کیفیت زندگی و افزایش مرگ‌ومیر همراه می‌باشد. ظرفیت ورزشی که با اوج مصرف اکسیژن در تست ورزش قلبی-ریوی سنجیده می‌شود، معیار طلایی ارزیابی پیش‌آگهی و تنظیم درمان در این بیماران محسوب می‌گردد. در همین راستا، پروتئین sST2 به عنوان یک نشانگر زیستی نوین مطرح

## منابع

1. Lee DY. Emerging Circulating Biomarkers for Enhanced Cardiovascular Risk Prediction. *J Lipid Atheroscler*. 2024;13(3):262-79. doi:10.12997/jla.2024.13.3.262
2. Durrington C, Battersby C, Holt L, Fairman A, Strickland S, Salisbury T, et al. NT-proBNP and BNP Testing in Pulmonary Arterial Hypertension: Point-of-Care and Remote Monitoring. *Respirology*. 2025; 30(11): 1094-103. doi:10.1111/resp.7008
3. Zhang X, Zhang S. Predictive value of baseline serum sST2 and BNP levels for treatment efficacy in patients with heart failure. *Am J Transl Res*. 2025;17(6):4484-92. doi: 10.62347/KQWC4381
4. Suciu VE, Leucuța DC, Măluțan AM, Iuhas C, Oancea M, Bucuri CE, et al. NT-proBNP and BNP as Biomarkers for Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(13):6272. doi: 10.3390/ijms26136272
5. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front Cardiovasc Med*. 2018; 5:135. doi: 10.3389/fcvm.2018.00135
6. Yamamoto S, Hotta K, Ota E, Mori R, Matsunaga A. Effects of resistance training on muscle strength, exercise capacity, and mobility in middle-aged and elderly patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *J Cardiol*. 2016;68(2):125-34. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.09.005
7. Zhang Y, Zhao Y, Song R, Tai W. Effects of Different Exercise Intensities on the Rat Model of Heart Failure. *Int Heart J*. 2024;65(4):713-22. doi: 10.1536/ihj.24-154
8. Tanoorsaz S, Behpoor N, Tadibi V. Changes in cardiac levels of caspase-8, Bcl-2 and NT-proBNP following 4 weeks of aerobic exercise in diabetic rats. *Int J Basic Sci Med*. 2017; 2(4): 172-7. doi:10.15171/ijbsm.2017.32
9. Ramezani S, Seifi-Skishahr F. The Effect of 8 Weeks of Moderate Intensity Continuous Training on the Expression of Apoptotic Genes in Heart Tissue of Aged Rats. *J North Khorasan Univ Med Sci*. 2024;16(2):45-53. doi: 10.32592/nkums.16.2.45 (In Persian).
10. Sanches IC, Buzin M, Conti FF, Dias DdS, Santos CPd, Sirvente R, et al. Combined aerobic and resistance exercise training attenuates cardiac dysfunctions in a model of diabetes and menopause. *PLoS One*. 2018;13(9): e0202731. doi: 10.1371/journal.pone.0202731
11. Nazem F, Salehikia A. The effect of interference of endurance and concurrent (endurance-resistance) training programs on femoral bone mineral density and mechanical strength of osteoporotic male rats. *Armaghane Danesh*. 2016; 20(10):873-87 (In Persian).
12. Delshad A, Dashti MS, Talashan F, Mahramifar M. Comparison of aerobic and combined (resistance-aerobic) training on changes in angiogenesis, alkanin phosphatase and CRP as risk factors for cardiovascular disease in elderly men. *Feyz Med Sci J*. 2022;26(3):311-9. doi: 10.48307/fmsj.2022.26.3.311(In Persian).
13. Ghasemian SO, Seyyed A, Bazdar Teshnizi M, Mostajir M, Karimi-Dehkordi M. Effect of high-intensity interval training on cardiac oxidative stress parameters and blood serum biochemical profile in ovariectomized aged rats. *J Anim Res (Iran J Biol)*. 2023;36(3):226-39 (In Persian).
14. Torabi Palat Kaleh G, Abdi A, Abbasi-Daloii A. The Effect of Aerobic Exercise and Omega-3 on Inflammatory and Oxidative Stress in the Heart Tissue of Elderly HFD Rats. *J Isfahan Med Sch*. 2023;41(716):277-

86. doi: 10.48305/jims.v41.i716.0277 (In Persian).
15. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. *Methods*. 2001;25(4):402-8. doi: 10.1006/meth.2001.1262
16. Su X, Lei T, Yu H, Zhang L, Feng Z, Shuai T, et al. NT-proBNP in different patient groups of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023; 18:811-25. doi: 10.2147/COPD.S396027
17. Ghahramani M, Karbalaefar S. The Effect of Six Weeks of Intensive Periodic Training on NT-proBNP, ANP, and BNP Gene Expression Levels after Myocardial Infarction. *Sadra Med J*. 2018;7(1):1-10. doi: 10.30476/smsj.2018.44749
18. Mahmoodi Z, Shabani R, Hojjati-ZiDashti Z, Gholipour M. The effect of concurrent aerobic-resistance training on NT-proBNP levels, blood pressure and body composition of patients with chronic heart failure. *Feyz Med Sci J*. 2019;23(3):269-79 (In Persian).
19. Setyowati DU, Martini H, Prasetya I, Tjahjono CT, Yogibuana V. Impact of supervised physical activity as adjunctive therapy on functional capacity and NT-proBNP in patients with negative-reactivity test pulmonary hypertension related to congenital heart disease patient in Saiful Anwar Hospital Malang: A preliminary study. *Heart Sci J*. 2025;6(4). doi: 10.21776/ub.hsj.2025.006.04.10
20. Gürgöze MT, Van Vark LC, Baart SJ, Kardys I, Akkerhuis KM, Manintveld OC, et al. Multimarker analysis of serially measured GDF-15, NT-proBNP, ST2, GAL-3, cTnI, creatinine, and prognosis in acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2023;16(1): e009526. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009526
21. Kim J, Bressel E, Kim M, Kim T, Koh S, Kim D. The Effects of a Combined Exercise Intervention on Body Composition, GDF-15, Apelin-12, and IL-15 Among Older Korean Women According to Obesity Status. *J Clin Med*. 2025;14(14):4981. doi: 10.3390/jcm14144981
22. Plomgaard P, Hansen JS, Townsend LK, Gudiksen A, Secher NH, Clemmesen JO, et al. GDF15 is an exercise-induced hepatokine regulated by glucagon and insulin in humans. *Front Endocrinol*. 2022; 13:1037948. doi:10.3389/fendo.2022.1037948
23. Zhang H, Fealy CE, Kirwan JP. Exercise training promotes a GDF15-associated reduction in fat mass in older adults with obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;316(5): E829-E36. doi: 10.1152/ajpendo.00439.2018
24. Nejad HN, Abednatanzi H, Soheily S, Gholami M. The Effect of Three Types of Resistance Training, Aerobic, Combined on Serum Levels of Growth Differentiating Factor (GDF-15) in Active Elderly Men. *J Knowl Health*. 2023;17(4):44-9. doi: 10.22100/jkh.v17i4.2469 (In Persian).
25. Khalafi M, Nosrati AG, Sadat Mostafavi R, Jebelli FH. The effect of acute and chronic exercise on circulating GDF-15: a systematic review and meta-analysis. *Feyz Med Sci J*. 2023;27(4):461-72. doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.4.461 (In Persian).
26. Andersson C, Enserro D, Sullivan L, Wang TJ, Januzzi JL Jr, Benjamin EJ, et al. Relations of circulating GDF-15, soluble ST2, and troponin-I concentrations with vascular function in the community: The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2016; 248:245-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.024

27. Aengevaeren VL, Van Kimmenade RR, Hopman MT, Van Royen N, Snider JV, Januzzi JL, et al. Exercise-induced changes in soluble ST2 concentrations in marathon runners. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(3):405. doi: 10.1249/MSS.0000000000001806
28. Dudek M, Kaluzna-Oleksy M, Sawczak F, Tomaszewska M, Lesiak M, Straburzynska-Migaj E. SST2 as a marker of severely reduced exercise capacity in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2025;46(Suppl\_1). doi: 10.1093/eurheartj/ehaf784.984
29. Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Sawczak F, Kukfisz A, Soloch A, Migaj J, et al. The Usefulness of Soluble ST2 Concentration in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction to Predict Severe Impairment in Exercise Capacity Assessed in Cardiopulmonary Exercise Testing. *Biomedicines.* 2024;13(1):60. doi: 10.3390/biomedicines13010060