

## The Effect of Aerobic and Resistance Training on Levels of GDF11 in Cardiac Tissue of Elderly Rats

Fatemeh Mashhadi<sup>1</sup>, Esmail Nasiri<sup>\*2</sup>, Maryam Khalesi<sup>2</sup>

Receive 2022 April 05; Accepted 2022 May 16

### Abstract

**Aim:** Aging is associated with increased functional and morphological alteration in cardiac tissue which in turn increases the risk of cardiovascular diseases. Recently Growth Differentiation Factor 11 (GDF11) is suggested as anti-aging factor in cardiac tissue, so the present study aimed at investigating the effect of aerobic and resistance training on cardiac tissue levels of GDF11 in elderly rats. **Methods:** Twenty four elderly male rats were used and divided into 3 groups: control, resistance training (Climbing the ladder with a resistance of 55 to 85% of a maximum repetition, 3 sessions per week) and aerobic training (swimming with a load equal to 3-6% of body weight, 4 sessions per week, 45 minutes per session). After eight weeks, heart weight and GDF11 levels of cardiac tissue were assessed. **Results:** The results of one-way analysis of variance test showed that resistance and aerobic training increased GDF11 of cardiac tissue by 5.1% and 4.6%, respectively; however, the changes were not statistically significant ( $p= 0.59$ ). Also, comparing to the control group the heart to body weight ratio was 5.9% and 3% lower in both resistance and aerobic training groups, respectively ( $p= 0.67$ ). **Conclusions:** The trend of changes in GDF11 levels and heart to body weight ratio observed in the present study supports the proposed role for GDF11 in the control of aging related pathological hypertrophy. However, it seems that training, at least with the intensity, duration and type used in the present study, does not have a significant effect on the levels of this protein.

**Keywords:** Pathological hypertrophy, GDF11, Resistance training, Aerobic training, Aging



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit [jahssp.azaruniv.ac.ir](http://jahssp.azaruniv.ac.ir)

1. MSc in Exercise Physiology, Shahed University, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, Shahed University, Tehran, Iran.

**\*(corresponding author)**  
([exercise.aca@gmail.com](mailto:exercise.aca@gmail.com))

*Cite as:* Fatemeh Mashhadi, Esmail Nasiri, Maryam Khalesi. The Effect of Aerobic and Resistance Training on Levels of GDF11 in Cardiac Tissue of Elderly Rats. Applied Health Studies in Sport Physiology. 2022; 9(1): 114-124.

**Owner and Publisher:** Azarbaijan Shahid Madani University

**Journal ISSN** (online): 2676-6507

**Access Type:** Open Access

**DOI:** 10.22049/JAHSSP.2022.27747.1452

**DOR:** 20.1001.1.26766507.1401.9.1.10.1

## Extended abstract

### Background

World's elderly population is growing dramatically and aging is associated with morphological and functional changes in cardiomyocytes, which are the main cause of the pathogenesis of cardiac disease and related mortality (4). One of these changes is aging-induced cardiac hypertrophy, a pathological condition associated with diastolic heart failure (5). Growth differentiation factor 11 (GDF11) is a protein that has recently been introduced as one of the most important mediators in reversing the process of pathological hypertrophy (8). Generally, physiological levels of this protein decrease with age (14).

There is a growing scientific evidence about the positive effect of regular physical activity and exercise in coping with heart disease and mortality (15). However, there is still no precise information about the regulatory effects of exercise on longevity-related proteins and the role of these proteins in the mechanism by which exercise may help in coping with the pathological effects of aging on cardiac tissue. Therefore, the aim of the present study was to investigate whether GDF11 is part of the mechanism of effect of exercise training on the cardiac tissue of elderly rats.

### Methodology

Twenty four elderly male rats (aged 19 months) were obtained and three days after keeping them in the laboratory, the samples were randomly divided into 3 groups: control, aerobic training and resistance training, 8 rats in each group. The study period was 8 weeks and the rats in the aerobic and resistance training groups performed the training protocol 4 and 3 sessions per week, respectively. The aerobic exercise protocol consisted of 45 minutes of swimming in a pool with a load equal to 3 to 6% of body weight. In resistance training group, a ladder climbing protocol with 55 to 85% of the maximum carrying capacity of rats were used. Each resistance training session consisted of 1 set of 10 to 15 repetitions and 60 to 75 seconds of rest between repetitions. At the end of eighth week and 48 hours after the last training session, rats were sacrificed and cardiac tissue samples were harvested. Overload in both training protocols was attached to the tail base of rats. After complete anesthesia, the rats' hearts were removed under sterile conditions by splitting the chest and after rinsing in physiological serum, they were weighed by a scale with an accuracy of 0.0001. Then, the left ventricle of each heart was separated and transferred to special microtubes for assessments in a freezer at  $-80^{\circ}\text{C}$ . GDF11 levels of cardiac tissue were assessed by ELISA method using ZellBio kit, made in Germany. The Shapiro–Wilk test was used to investigate the normality of data distribution in the study groups and one-way analysis of variance was used to examine between group differences. Significance level was set at  $P < 0.05$  for all statistical analysis.

### Results

Examination of changes in GDF11 levels in the cardiac tissue showed that 8 weeks of aerobic training increased the amounts of this protein by 4.6% and resistance training by 5.1% compared to the control group; however, according to the results of one-way analysis of variance there was no statistically significant difference between the groups ( $P = 0.59$ ). Figure 1 shows the changes in GDF11 protein in cardiac tissue in the control, aerobic, and resistance training groups.

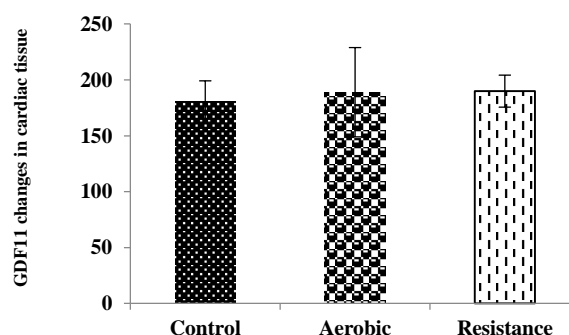


Figure 1: GDF11 levels of cardiac tissue in the study groups

Moreover, the results showed a significant increase in heart weight in the rats in the aerobic training group compared to the control group ( $P = 0.001$ ), but no significant changes were observed in the resistance training group ( $P = 0.88$ ). Finally,

examination of changes in heart to weight ratio also showed that despite a 3 and 5.9% decrement in the aerobic and resistance training groups in comparison with the control group, the changes were not statistically significant ( $P = 0.67$ ).

### **Discussion**

The findings of this study showed that aerobic and resistance training had no significant effect on the levels of GDF11 protein in the cardiac tissue of elderly rats, but exercise training led to a rising trend in GDF11 levels in cardiac tissue and a falling trend in the heart to weight ratio in these rats. Analysis of trend changes in the data obtained from this study also shows that despite the lack of statistical significance, there seems to be a relation between changes in GDF11 and the heart to weight ratio. This means that an increase in GDF11 was associated with a decrease in the ratio of heart to body weight (as a major indicator in determining the cardiac hypertrophy). However, due to the dearth of information about the effects of exercise on the GDF11 levels, especially in the cardiac tissue, more studies with different exercise protocols is needed to draw any conclusion about the effects of exercise on this protein levels.

### **Conclusion**

Considering the importance of identifying the molecular mechanisms involved in the effect of exercise training on heart health, especially in elderly population, based on findings of the present study it seems that despite the lack of statistical significance, resistance and aerobic training might lead to a positive trend in cardiac levels of GDF11 and the heart to weight ratio in elderly rats. However, further research is needed for better understanding the regulatory effect of exercise training on GDF11.



## مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال نهم، شماره اول؛

بهار و تابستان ۱۴۰۱؛ صفحات ۱۱۴-۱۲۴

Open Access

مقاله پژوهشی

## تأثیر تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی بر مقادیر GDF11 بافت قلب رت‌های سالمند

فاطمه مشهدی<sup>۱</sup>، اسمعیل نصیری<sup>۲\*</sup>، مریم خالصی<sup>۲</sup>

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۲۶

## چکیده

**هدف:** سالمندی با افزایش اختلالات عملکردی و مورفولوژیک در بافت قلب و متعاقبا افزایش خطر بروز بیماری‌های قلبی عروقی همراه است. فاکتور تمایز رشد ۱۱ (GDF11) اخیرا به عنوان عامل ضد پیری در بافت قلب معرفی شده است. بنابراین، هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی بر مقادیر این عامل در بافت قلب رت‌های سالمند بود. **روش شناسی:** بدین منظور از ۲۴ سر رت نر سالمند در ۳ گروه کنترل، تمرین مقاومتی (بالا رفتن از نردبان با مقاومت ۵۵ تا ۸۵ درصد یک تکرار بیشینه، ۳ جلسه در هفته) و تمرین هوازی (شنا با مقاومتی معادل ۳-۶ درصد وزن بدن، چهار جلسه در هفته، جلسه‌ای ۴۵ دقیقه) استفاده شد. پس از هشت هفته وزن قلب و مقادیر GDF11 بافت قلب اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه داده‌ها نشان داد تمرین مقاومتی و هوازی به ترتیب باعث افزایش ۵/۱ و ۴/۶ درصدی GDF11 بافت قلب شد، با این وجود این تغییرات به لحاظ آماری معنادار نبود ( $P=0/59$ ). همچنین، وزن عضله قلب نسبت به وزن بدن در هر دو گروه تمرین مقاومتی و هوازی به ترتیب ۵/۹ و ۳ درصد در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود ( $P=0/67$ ). **نتیجه‌گیری:** روند تغییرات مقادیر GDF11 و نسبت وزن قلب به وزن بدن مشاهده شده در مطالعه حاضر تایید کننده نقش پیشنهاد شده برای این پروتئین در کنترل هایپرتروفی پاتولوژیکی ناشی از سالمندی است. با وجود این به نظر می‌رسد تمرین ورزشی، دست کم با شدت، مدت و نوع تمرین ورزشی استفاده شده در مطالعه حاضر، تأثیر معناداری بر مقادیر این پروتئین ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** هایپرتروفی پاتولوژیک، فاکتور تمایز/ رشد ۱۱، تمرین مقاومتی، تمرین هوازی، سالمندی



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت [www.jahssp.azaruniv.ac.ir/](http://www.jahssp.azaruniv.ac.ir/) مشاهده کنید

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شاهد تهران-تهران ایران.
۲. استادیار فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شاهد تهران-تهران ایران. (نویسنده مسئول):

exercise.aca@gmail.com

**نحوه ارجاع:** فاطمه مشهدی، اسمعیل نصیری، مریم خالصی. "تأثیر تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی بر مقادیر GDF11 بافت قلب رت‌های سالمند". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۱؛ ۹(۱): ۱۱۴-۱۲۴.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2022.27747.1452

DOR: 20.1001.1.26766507.1401.9.1.10.1



## مقدمه

جمعیت دنیا با سرعت قابل توجهی در حال سالمند شدن است (۱). به طوری که پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ حدود ۲۵ درصد از جمعیت جهان سن بالای ۶۵ سال خواهند داشت (۲). این در حالی است که افزایش سن یک عامل خطر مستقل برای بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی عروقی بشمار می‌رود و میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری‌ها با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد (۳). طبق آمار بیش از ۹۰ درصد مرگ و میر ناشی از نارسایی قلبی در بیماران بالای ۶۵ سال رخ می‌دهد (۲). سالمندی با طیف وسیعی از تغییرات مورفولوژی و اختلالات عملکردی در کاردیومیوسیت‌ها همراه است که عامل اصلی پاتوژنز بیماری‌های قلبی و مرگ و میر ناشی از آن به شمار می‌رود (۴). یکی از این تغییرات، هیپرتروفی قلبی ناشی از افزایش سن است که یک وضعیت پاتولوژیک بشمار می‌رود و با نارسایی دیاستولیک قلب همراه است (۵). بررسی‌ها نشان می‌دهد بیماران مبتلا به اختلال عملکرد دیاستولیک معمولاً سالمند هستند. جالب اینجاست که مطالعات انجام شده با هدف بررسی علل ایجاد این نارسایی، نشان دادند که هیپرتروفی قلبی ناشی از سالمندی حداقل تا حدی تحت تاثیر عوامل سیستمیک تعیین می‌شود (۶). لوفردو و همکاران (۲۰۱۳) در یک مطالعه با استفاده از روش پارابیسوس هتروکروئیک نشان دادند که قرار دادن موش‌های سالمند در معرض جریان خون موش‌های جوان منجر به کاهش اندازه کاردیومیوسیت‌ها، کاهش توده قلبی و به طور کلی معکوس شدن هیپرتروفی پاتولوژیک می‌شود. این یافته‌ها وجود فاکتورهایی در خون موش‌های جوان با قابلیت معکوس کردن تغییرات فنوتیپی مرتبط با سن را در بافت قلب تایید می‌کند (۷).

مطالعات اخیر عامل رشد تمایز ۱۱ (GDF11) را به عنوان یکی از مهم‌ترین واسطه‌های موثر در معکوس‌سازی فرآیند هیپرتروفی پاتولوژیک معرفی کرده‌اند (۸). GDF11، عضوی از خانواده بزرگ عامل رشدی تغییردهنده بتا<sup>۲</sup> (TGF-β) است که از طریق اتصال به گیرنده‌های اکتیوین نوع I/II (ctRII/I) روی غشای سلول و فعال کردن مسیر پیام‌رسانی مرسوم SMAD2/3 عملکردهای بیولوژیک خود را تحقق می‌بخشد (۹). آثار فیزیولوژیکی متعددی برای این پروتئین بخصوص در بافت قلب شناسایی شده است. مطالعات تجربی و بالینی زیادی نقش GDF11 را در فرایند پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی تایید کرده‌اند (۱۰-۱۲). اخیراً نشان داده شد که انتقال هدفمند ژن GDF11 به قلب موش‌های مسن منجر به کاهش نارسایی قلبی و افزایش تکثیر سلول‌های پیش‌ساز قلب پس از ایسکمی-پرفیوژن مجدد میوکارد (I-R) می‌شود (۱۳). همچنین، نشان داده شده است که تزریق پروتئین GDF11 نوترکیب به مدت ۳۰ روز در موش‌های سالمند منجر به کاهش قابل توجهی در هیپرتروفی پاتولوژیک میوسیت‌ها در موش‌های سالمند می‌شود (۷). این در حالی است که سطوح فیزیولوژیک این پروتئین با افزایش سن

کاهش می‌یابد (۱۴). لذا، تلاش برای حفظ سطوح GDF11 در حد جوانی به عنوان یک راهکار مهم و موثر در پیشگیری و درمان هایپرتروفی پاتولوژیک مرتبط با افزایش سن معرفی می‌شود.

شواهد علمی زیادی در مورد تاثیر مثبت فعالیت بدنی و ورزشی منظم در مقابله با بیماری‌های قلبی و مرگ و میر ناشی از آن وجود دارد (۱۵). در حالی که سالمندی بی‌تحرك با تضعیف عملکردی و ساختاری کاردیومیوسیت‌ها (از طریق توقف برگشت‌ناپذیر چرخه سلولی، آسیب DNA، تغییر رونویسی و سطوح پروتئین‌های مرتبط با طول عمر، کاهش عملکرد میتوکندریایی، مقاومت در برابر آپوپتوز، افزایش سطح آنکوژن‌ها، فاکتورهای پرواکسیدانی و عوامل پیش‌التهابی) همراه است (۸، ۱۴). آثار محافظتی تمرینات ورزشی منظم بر دستگاه قلبی عروقی غالباً به کارکرد آن در معکوس‌سازی این فرایندها در کاردیومیوسیت‌ها نسبت داده می‌شود (۱۶). به همین دلیل، فعالیت ورزشی یکی از کارآمدترین روش‌ها برای بهبود عملکرد و توان بازسازی بافت قلب و بطور کلی به تاخیر انداختن سالمندی این بافت بشمار می‌رود (۱۷). اما، هنوز در مورد آثار تنظیمی فعالیت ورزشی بر پروتئین‌های مرتبط با طول عمر و نقش این پروتئین‌ها در سازوکار اثرگذاری ورزش در مقابله با عوارض پاتولوژیک ناشی از افزایش سن بر بافت قلب اطلاعات دقیقی وجود ندارد. لذا، پژوهش حاضر به دنبال بررسی این موضوع بود که آیا GDF11 با سازوکار تاثیرگذاری تمرینات ورزشی در بافت قلب رت‌های مسن مرتبط است یا خیر. برای رسیدن به این هدف تاثیر یک دوره ۸ هفته‌ای تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی بر سطوح GDF11 بافت قلب رت‌های سالمند و ارتباط بین تغییرات وزنی عضله قلب نسبت به وزن بدن، که به عنوان معیاری از هایپرتروفی پاتولوژیک رت‌های مسن شناخته می‌شود، با تغییر سطوح GDF11 قلبی رت‌های مسن در گروه‌های تمرینی مورد بررسی قرار گرفت.

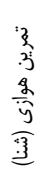
## روش پژوهش

حیوانات و شرایط نگهداری: به منظور انجام پژوهش تجربی حاضر از ۲۴ سر رت نر سالمند ۱۹ ماهه استفاده شد. حیوانات در قفس‌های مخصوص در گروه‌های ۳ تایی و در محیط با میانگین دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. تمامی مراحل کار طبق راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی انجام شد. پس از سازگاری حیوانات با محیط آزمایشگاه در ۳ روز اول، نمونه‌ها بطور تصادفی به ۳ گروه ۸ تایی کنترل، تمرین هوازی و تمرین مقاومتی تقسیم شدند. مدت زمان پژوهش ۸ هفته بطول انجامید و در این مدت گروه کنترل هیچگونه فعالیتی نداشتند در حالی که گروه تمرین هوازی و مقاومتی پروتکل تمرین طراحی شده را به ترتیب ۴ و ۳ جلسه در هفته انجام دادند.

2. Transforming growth factor beta

1. Growth Differentiation Factor 11



۸ هفته / ۴ روز در هفته	* هفته اول: بدون مقاومت	* هفته اول: مدت زمان جلسات تمرین به ترتیب ۳۰، ۳۵، ۴۰ و ۴۵ دقیقه بطول انجامید.	
هفته دوم تا هشتم: هر جلسه تمرین ۴۵ دقیقه بطول انجامید. شنا در استخر با دمای ۲۸ درجه سانتی گراد	- هفته ۲ تا ۸: افزایش تدریجی بار تمرین از طریق بستن وزنه‌ای معادل ۳ تا ۶ درصد وزن بدن به دم موش‌ها	* وزن‌گیری در پایان هر هفته	

پروتکل تمرین هوازی و مقاومتی: پروتکل تمرین هوازی مورد استفاده در پژوهش حاضر شامل شنا در استخر آب با دمای ۲۸ درجه سانتی‌گراد بود. پروتکل تمرین مقاومتی نیز شامل بالا رفتن از نردبانی با طول ۱/۱۰ متر، شیب ۸۰ درجه و ۲ سانتی‌متر فاصله بین پله‌ها بود که با حمل وزنه انجام گرفت. این تمرین شکل تعدیل‌یافته پروتکل مورد استفاده توسط افشارنژاد و همکاران (۱۳۹۵) بود. اضافه بار به شکل کیسه‌های محتوی وزنه‌های سربی کوچک و از طریق یک طناب باریک با چسب نواری و باند، به قاعده دم موش‌ها بسته می‌شد. وزن کیسه‌ها متناسب با مقاومت مورد نظر برای هر رت و هر جلسه قابل تنظیم بود. جزییات نحوه انجام پروتکل تمرین ورزشی در گروه‌های هوازی و مقاومتی در مدت ۸ هفته پژوهش در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

روش‌های آماری: از آزمون شاپیروویک برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها در گروه‌های مورد مطالعه و از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه برای بررسی تغییرات بین گروهی استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمام تحلیل‌های آماری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها**

داده‌های مربوط به وزن بدن و عضله قلب رت‌ها در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

جدول ۲: مقادیر وزن بدن، قلب و وزن عضله قلب نسبت به وزن بدن در گروه‌های مورد مطالعه

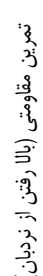
گروه	وزن بدن (gr)	وزن قلب (gr)	وزن قلب/ وزن بدن
کنترل	۳۱۴/۵ ± ۲۸/۸	۱/۰۶ ± ۰/۰۶	۰/۰۰۳۴ ± ۰/۰۰۰۲
هوازی	۳۳۳/۵ ± ۲۸/۳	۱/۱۲ ± ۰/۰۴*	۰/۰۰۳۳ ± ۰/۰۰۰۱
مقاومتی	۳۳۷/۷ ± ۲۹/۸	۱/۰۸ ± ۰/۱۱	۰/۰۰۳۲ ± ۰/۰۰۰۳

• داده‌ها به میانگین ± انحراف استاندارد بیان شده است.  
\*معناداری نسبت به گروه کنترل

بررسی تغییرات مقادیر GDF11 در بافت قلب نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی مقادیر این پروتئین را به میزان ۴/۶ درصد و تمرین مقاومتی ۵/۱ درصد نسبت به گروه کنترل افزایش داد. اما، با وجود افزایش مشاهده شده نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معناداری به لحاظ آماری وجود نداشت ( $P=0.059$ ). نمودار شماره ۱ تغییرات پروتئین GDF11 بافت قلب در گروه‌های کنترل، تمرین هوازی و تمرین مقاومتی را نشان می‌دهد.

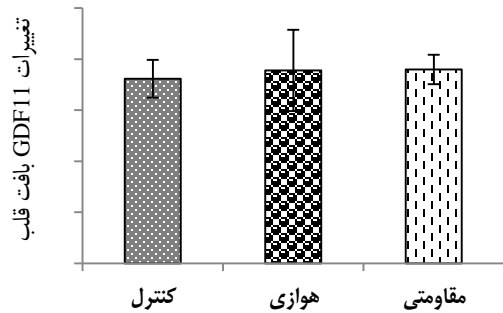
جمع‌آوری نمونه‌ها: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ناشتایی شبانه، رت‌ها با ترکیبی از داروی زایلزین و کتامین بیهوش و برای نمونه برداری آماده شدند. زمان ۴۸ ساعت برای از بین رفتن پاسخ آخرین جلسه تمرین در نظر گرفته شد. بعد از بیهوشی کامل، با شکافتن قفسه سینه قلب موش‌ها تحت شرایط استریل خارج و بعد از شستشو در سرم فیزیولوژیک توسط ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۰۰۱ وزن کنی شدند. سپس، بطن چپ هر قلب جدا و با انتقال به میکروتویوپ‌های مخصوص برای سنجش‌های بعدی در فریزر با دمای ۸۰- نگهداری شد. مقادیر GDF11 بافت قلب به روش الایزا و با استفاده از کیت ZellBio، ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد.

جدول ۱: پروتکل تمرین مقاومتی و هوازی

گروه	برنامه تمرین اصلی	بار تمرین	پروتکل تمرین
	* ۸ هفته / ۳ روز در هفته * هر جلسه شامل: ۱ ست / ۱۰ تا ۱۵ تکرار بالا رفتن از پله / ۶۰ تا ۷۵ ثانیه استراحت بین تکرارها * رکوردگیری در پایان هر دو هفته	هفته ۱ و ۲: ۵۵ درصد یک تکرار بیشینه	
		هفته ۳ و ۴: ۶۵ درصد یک تکرار بیشینه	
		هفته ۵ و ۶: ۷۵ درصد یک تکرار بیشینه	
		هفته ۷ و ۸: ۸۵ درصد یک تکرار بیشینه	

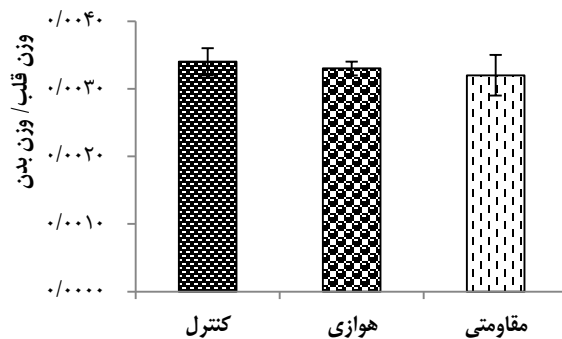


یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که یک دوره ۸ هفته‌ای تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی تاثیر معناداری بر سطح GDF11 بافت قلب رت‌های سالمند نداشت. GDF11 عضوی از خانواده TGF- $\beta$  است که به دلیل آثار فیزیولوژیک متعددی که در سلامت بافت قلب برای آن معرفی شده است توجه زیادی را اخیراً به بخود جلب کرده است. به طور کلی سطوح GDF11 بالاتر ارتباط نزدیکی با خطر کمتر حوادث قلبی عروقی و مرگ و میر ناشی از آن دارد (۱۹، ۱۸) و مشخص شده است که حذف هدفمند GDF11 در کاردیومیوسیت‌ها منجر به اتساع بطن چپ در مقایسه با موش‌های گروه کنترل می‌شود که دلیل احتمالی برای کاردیومیوپاتی متسع را نشان می‌دهد (۲۰). این در حالی است که سطوح فیزیولوژیک این پروتئین با افزایش سن کاهش می‌یابد (۲۱) و این کاهش عامل موثری در پاتوژنز اختلالات ساختاری و عملکرد قلبی ناشی از افزایش سن معرفی شده ارائه شده است (۷، ۲۲). شواهد روزافزون نشان می‌دهد که GDF11 در شرایط پاتولوژیک به عنوان یک عامل محافظتی برای بافت قلب عمل می‌کند (۲۳). لی<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۲۰) اینطور گزارش کردند که GDF11 می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی جدید برای بهبود عملکرد قلبی در انفارکتوس حاد میوکارد (MI) استفاده شود و این به دلیل قابلیت اثرگذاری این پروتئین بر محور HOXA3/NLRP3 و در نتیجه مهار پیروپتوز<sup>۴</sup> (آپوپتوز سلولی وابسته به واسطه‌های التهابی) کاردیومیوسیت‌ها در انفارکتوس حاد میوکارد می‌باشد (۱۰). پیروپتوز کاردیومیوسیت نقش مهمی در پیشرفت MI دارد. GDF11 همچنین قابلیت بهبود و ارتقا همجوشی<sup>۵</sup> میتوکندریایی و حفظ مورفولوژی و عملکرد این اندامک درون سلولی را در شرایط هیپوکسی دارد و از این طریق، اثرات درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی قلب را در انفارکتوس میوکارد افزایش می‌دهد (۲۴). برخی یافته‌ها همچنین به عملکرد محافظتی GDF11 در برابر بیماری ایسکمی میوکارد اشاره می‌کنند (۱۲، ۱۳). به طوری که بین تغییر غلظت این پروتئین حتی با درجه ایسکمی نیز همبستگی گزارش شده است. با توجه به نقش GDF11 در بازسازی قلب پس از ایسکمی، اولسون<sup>۶</sup> و همکاران نشان دادند که بالاتر بودن سطوح GDF11 نسبت به GDF8 با بروز خطر کمتر حوادث قلبی عروقی و مرگ در بیماران مبتلا به ایسکمی قلبی پایدار همراه است (۱۸). نتایج مشابهی نیز وجود دارد که GDF11 از نوع درون‌زا و برون‌زا در بافت قلب، با افزایش تکثیر سلول‌های پیش‌ساز قلبی و کاهش فعالیت مسیرهای پیام‌رسانی غیرموسوم TGF- $\beta$ ، نه تنها نقش محافظتی در برابر آسیب IR<sup>۷</sup> دارد بلکه در کاهش نارسایی مزمن قلب پس از ایجاد این آسیب نیز موثر است (۱۳). کاهش آسیب ناشی از IR در گروه‌های تحت درمان با GDF11 همچنین به تاثیر این پروتئین در افزایش فعال‌سازی تلومراز و افزایش بیوتز میتوکندری و سرکوب آپوپتوز کاردیومیوسیت‌های متعاقب آن نیز نسبت داده می‌شود (۲۳).



شکل ۱: مقادیر GDF11 بافت قلب گروه‌های مورد مطالعه

همچنین، نتایج به دست آمده نشان‌دهنده افزایش معنادار وزن عضله قلب در رت‌های گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل بود ( $P=0/001$ ). بررسی تغییرات وزن عضله قلب نسبت به وزن بدن نیز نشان داد با وجود کاهش ۳ و ۵/۹ درصدی در رت‌های گروه تمرین هوازی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل تغییرات به لحاظ آماری معنادار نیست ( $P=0/67$ ). شکل شماره ۲ نشان‌دهنده تغییرات وزن عضله قلب نسبت به وزن بدن می‌باشد.



شکل ۲: نسبت وزن قلب به وزن بدن در رت‌های گروه کنترل، تمرین هوازی و تمرین مقاومتی

## بحث

هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی در سطوح قلبی پروتئین GDF11 در رت‌های سالمند بود. بنا به بررسی‌های محقق مطالعه انتشار یافته‌ای که نقش GDF11 را به عنوان یک واسطه احتمالی در میانجی‌گری آثار تنظیمی تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی بر تغییرات ناشی از سالمندی در وزن قلب بررسی کرده باشد یافت نشد و پژوهش حاضر نخستین مطالعه‌ای است که در این زمینه انجام شده است. لذا، مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی در سطوح قلبی پروتئین GDF11 در رت‌های سالمند انجام شده است.

<sup>۶</sup>. Olson

v. ischemia-reperfusion

<sup>۳</sup>. Li

<sup>۴</sup>. pyroptosis

<sup>۵</sup>. fusion

GDF11 احتمالاً یکی از عوامل دخیل در سازوکار اثرگذاری مثبت فعالیت ورزشی بر قلب باشد. با این وجود یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد فعالیت ورزشی تاثیر معناداری بر مقادیر این پروتئین در بافت قلب ندارد، اما، محرکی در جهت القای روند افزایشی مقادیر GDF11 بافت قلب و کاهش نسبت وزن قلب به وزن بدن بوده است. با وجود اهمیت شناخت سازوکارهای مولکولی ناشی از فعالیت ورزشی در تنظیم هموستاز بافت قلب، بنا به بررسی محقق پژوهش انتشار یافته‌ای در مورد بررسی ارتباط آثار فعالیت ورزشی با سطوح GDF11 بافت قلب یافت نشد و این پژوهش نخستین مطالعه در زمینه بررسی تاثیر فعالیت ورزشی بر GDF11 و مقابله با هایپرتروفی پاتولوژیک قلبی در رت‌های سالمند است. از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به عدم استفاده از روش هیستوشیمی بافت قلب اشاره کرد. یافته‌های به دست آمده از این روش می‌تواند در تبیین نتایج دقیق‌تر در این زمینه کمک کننده باشد. همچنین، عدم تاثیرپذیری شاخص‌های مورد بررسی از تمرین ورزشی مورد استفاده در پژوهش حاضر (با در نظر گرفتن روند مثبت تغییر مقادیر GDF11 و نسبت وزن قلب به وزن بدن) را شاید بتوان به شدت، مدت و نوع تمرین ورزشی نسبت داد. به طوری که یک برنامه تمرینی با اصلاح این متغیرها احتمالاً بتواند تاثیر قوی‌تری بر شاخص‌های مورد مطالعه در پژوهش حاضر داشته باشد. لذا، با توجه به عدم وجود پیشینه مشابه در مورد بررسی آثار تمرین ورزشی بر مقادیر این پروتئین بخصوص در بافت قلب انجام پژوهش‌های مشابه با برنامه‌های تمرینی مختلف برای نتیجه‌گیری دقیق‌تر در مورد آثار انواع فعالیت ورزشی بر مقادیر این پروتئین در بافت قلب و پیشگیری از بیماری‌های قلبی وابسته به سالمندی ضروری به نظر می‌رسد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به آثار منفی قابل توجه سالمندی در بر هم زدن وضعیت هموستاز، عملکرد و بازسازی بافت قلب شناخت فاکتورهای موثر در مقابله با اختلالات ناشی از افزایش سن در این بافت موضوع مورد توجه پژوهشگران در دهه اخیر بوده است. GDF11 یکی از مهم‌ترین عوامل جوان‌سازی معرفی شده در قلب است. سازوکارهای مختلفی برای آثار جوانسازی GDF11 و عملکرد آن در محافظت از بافت قلب تعریف شده است که نقش مثبت آن در معکوس کردن فرایند هایپرتروفی پاتولوژیک ناشی از افزایش سن یکی از مهم‌ترین آن‌ها بشمار می‌رود. آثاری که با کارکرد ضدپیری فعالیت ورزشی در مقابله با این اختلال ناشی از سالمندی شباهت دارد. طرح پژوهشی حاضر، با در نظر گرفتن لزوم شناخت فرایندهای مولکولی فعال در فرایند اثرگذاری تمرین ورزشی در سلامت قلب بخصوص در دوران سالمندی، نشان داد با وجود عدم اثرگذاری معنادار تمرین ورزشی مقاومتی و هوازی بر متغیرهای مورد بررسی، روند مثبت

کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب از دیگر سازوکارهای مثبت ناشی از تضعیف سیگنال‌دهی غیرموسوم TGF- $\beta$  بوسیله GDF11 شناخته می‌شود که در کاهش آسیب ناشی از IR می‌تواند اثرگذار باشد (۱۲). اما، تاثیر GDF11 در مقابله و معکوس کردن هایپرتروفی پاتولوژیک به عنوان نقش برجسته این پروتئین در محافظت از بافت قلب در برابر اختلالات ساختاری و فیزیولوژیک ناشی از سالمندی معرفی می‌شود (۷، ۱۸، ۲۲، ۲۵). هارپر<sup>۴</sup> و همکاران نشان دادند که تزریق GDF11 به رت‌های مبتلا به هایپرتروفی پاتولوژیک ناشی از جراحی تنگ کردن آئورت، منجر به کاهش قابل توجهی در کاهش وزن قلب نسبت به وزن بدن، ابعاد قلبی و سطح مقطع عرضی میوسیت‌ها می‌شود (۲۲). همسو با این یافته‌ها بررسی روند تغییرات در نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر نیز نشان می‌دهد با وجود عدم معناداری، یک همسویی بین تغییرات GDF11 و نسبت وزن قلب به وزن بدن وجود دارد. به این صورت که افزایش GDF11 با کاهش نسبت وزن قلب به وزن بدن، به عنوان شاخصی مهم در تعیین وضعیت هایپرتروفی، همراه بود. دیگر مطالعات تایید کرده‌اند که GDF11 همچنین می‌تواند از هایپرتروفی کاردیومیوسیتی در مدل‌های در معرض فیل‌فرین (عامل القای کاردیومیوپاتی) جلوگیری کند (۲۶، ۲۷). این نوع هایپرتروفی که به عنوان یک آسیب ناتوان‌کننده مرتبط با سن شناخته می‌شود در نتیجه افزایش جبرانی در اندازه قلب در پاسخ به نارسایی دیاستولیک ایجاد می‌شود و با کاهش کسر تزریقی همراه است. هایپرتروفی پاتولوژیک در سطح کاردیومیوسیت‌ها به دلیل ویژگی‌هایی از جمله افزایش سنتز پروتئین، تعداد سارکومرها، اندازه سلول و اختلال در متابولیسم انرژی میتوکندریایی ایجاد می‌شود (۲۸). اما، سازوکارهای معرفی شده GDF11 در معکوس کردن این فرایندها می‌تواند تا حدودی اثرات ضدهایپرتروفی این پروتئین را در کاردیومیوسیت‌ها توجیه کند. همانطور که لوفردو<sup>۵</sup> و همکاران نشان دادند که GDF11 با سرکوب فسفریلاسیون FoxO2 و FoxO3 در تخریب پروتئینی اثرگذار است (۷). قابلیت GDF11 در تنظیم متابولیسم اکسیداتیو سلولی و کلسیم سیتوپلاسمی یکی دیگر از سازوکارهای ضد هایپرتروفی این پروتئین بشمار می‌رود. یعنی در حالی که خروج زیاد کلسیم از اندامک سیتوپلاسمی (SR) مسیرهای پیام‌رسانی هایپرتروفیک را در کاردیومیوسیت‌ها فعال می‌کند GDF11 می‌تواند با حفظ باز جذب کلسیم توسط میتوکندری و تنظیم متابولیسم اکسیداتیو و هموستاز کلسیم سیتوپلاسمی فعالیت این مسیرهای را کاهش دهد (۲۷). سازوکارهایی که توسط آثار GDF11 در تنظیم نزدیکی بین میتوکندری و SR اعمال می‌شود.

به طور کلی نقش محافظتی GDF11 در مقابله با عوارض ناشی از سالمندی بر بافت و عملکرد قلب، تا حدی همسو با عملکرد ضدپیری فعالیت ورزشی در این بافت می‌باشد. لذا این احتمال بوجود می‌آید که

<sup>۱</sup>. Loffredo

<sup>۴</sup>. Harper





upregulation of transcription factor HOXA3. *Cell death & disease*. 2020;11(10):1-10.

11. Wang L, Wang Y, Wang Z, Qi Y, Zong B, Liu M, et al. Growth differentiation factor 11 ameliorates experimental colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2018;315(6):G909-G20.

12. Su H-H, Liao J-M, Wang Y-H, Chen K-M, Lin C-W, Lee I-H, et al. Exogenous GDF11 attenuates non-canonical TGF-β signaling to protect the heart from acute myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Research in Cardiology*. 2019;114(3):1-16.

13. Du G-Q, Shao Z-B, Wu J, Yin W-J, Li S-H, Wu J, et al. Targeted myocardial delivery of GDF11 gene rejuvenates the aged mouse heart and enhances myocardial regeneration after ischemia-reperfusion injury. *Basic research in cardiology*. 2017;112(1):1-14.

14. Li H, Hastings MH, Rhee J, Trager LE, Roh JD, Rosenzweig A. Targeting age-related pathways in heart failure. *Circulation research*. 2020. ۵۱-۵۳۳:(۴)۱۲۶;

15. Tanaka H. Antiaging effects of aerobic exercise on systemic arteries. *Hypertension*. 2019;74(2):237-43.

16. Roh J, Rhee J, Chaudhari V, Rosenzweig A. The role of exercise in cardiac aging: from physiology to molecular mechanisms. *Circulation research*. 2016;118(2):279-95.

17. Tao L, Bei Y, Zhang H, Xiao J, Li X. Exercise for the heart: signaling pathways. *Oncotarget*. 2015;6(25):20773.

18. Olson KA, Beatty AL, Heidecker B, Regan MC, Brody EN, Foreman T, et al. Association of growth differentiation factor 11/8, putative anti-ageing factor, with cardiovascular outcomes and overall mortality in humans: analysis of the Heart and Soul and HUNT3 cohorts. *European heart journal*. 2015;36(48):3426-34.

19. Heidecker B, Spencer RM, Meyer C, Beatty AL, Whooley M, Ganz P. Low Levels of Growth Differentiation Factor 11/8 and High Levels of Its Inhibitor Follistatin-Like 3 Are Associated With Poor Exercise Capacity During a 6-Minute Walk Test. *Circulation*. 2016;134(suppl\_1):A18014-A.

20. Garbern J, Kristl AC, Bassaneze V, Vujic A, Schoemaker H, Sereda R, et al. Analysis of Cre-mediated genetic deletion of Gdf11 in cardiomyocytes of young mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2019;317(1):H201-H12.

21. Suh J, Lee Y-S. Similar sequences but dissimilar biological functions of GDF11 and myostatin. *Experimental & molecular medicine*. 2020;52(10):1673-93.

22. Harper SC, Johnson J, Borghetti G, Zhao H, Wang T, Wallner M, et al. GDF11 decreases pressure overload-induced hypertrophy, but can cause severe cachexia and premature death. *Circulation research*. 2018;123(11):1220-31.

23. Chen L, Luo G, Liu Y, Lin H, Zheng C, Xie D, et al. Growth differentiation factor 11 attenuates cardiac ischemia reperfusion injury via enhancing mitochondrial biogenesis and telomerase activity. *Cell Death & Disease*. 2021;12(7):1-14.

تاثیر تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی بر مقادیر GDF11 بافت قلب رت‌های سالمند...

ایجاد شده در تغییر مقادیر GDF11 بافت قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. هرچند انجام پژوهش‌های بیشتر در این زمینه موجب درک بهتری از تاثیرپذیری GDF11 از تمرین ورزشی خواهد شد.

### تشکر و قدردانی

از تمامی افرادی که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند قدردانی می‌کنیم.

### تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

### References

1. Merchant R, Morley J, Izquierdo M. Exercise, aging and frailty: guidelines for increasing function. Springer; 2021. p. 405-9.
2. Francois A, Canella A, Marcho LM, Stratton MS. Protein acetylation in cardiac aging. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2021;157:90-7.
3. Wei X, Wu Ye, Wang W, Zhang S, Liu D, Liu H. Decreased dynamin-related protein 1-related mitophagy induces myocardial apoptosis in the aging heart. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2021;53(10):1354-66.
4. Liang WJ, Gustafsson ÅB. The aging heart: mitophagy at the center of rejuvenation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:18.
5. Tracy E, Rowe G, LeBlanc AJ. Cardiac tissue remodeling in healthy aging: the road to pathology. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2020;319(1):C166-C82.
6. Hudobenko J, Ganesh BP, Jiang J, Mohan EC, Lee S, Sheth S, et al. Growth differentiation factor-11 supplementation improves survival and promotes recovery after ischemic stroke in aged mice. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(9):8049.
7. Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM, Gannon J, Pancoast JR, Yalamanchi P, et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*. 2013;153(4):828-39.
8. Ma Y, Liu Y, Han F, Qiu H, Shi J, Huang N, et al. Growth differentiation factor 11: a "rejuvenation factor" involved in regulation of age-related diseases? *Aging (Albany NY)*. 2021;13(8):12258.
9. Zhang C, Lin Y, Liu Q, He J, Xiang P, Wang D, et al. Growth differentiation factor 11 promotes differentiation of MSCs into endothelial-like cells for angiogenesis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2020;24(15):8703-17.
10. Li Z, Xu H, Liu X, Hong Y, Lou H, Liu H, et al. GDF11 inhibits cardiomyocyte pyroptosis and exerts cardioprotection in acute myocardial infarction mice by

24. Zhao Y, Zhu J, Zhang N, Liu Q, Wang Y, Hu X, et al. GDF11 enhances therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for myocardial infarction via YME1L-mediated OPA1 processing. *Stem cells translational medicine*. 2020;9(10):1257-71.
25. Zimmers TA, Jiang Y, Wang M, Liang TW, Rupert JE, Au ED, et al. Exogenous GDF11 induces cardiac and skeletal muscle dysfunction and wasting. *Basic research in cardiology*. 2017;112(4):1-12.
26. Duran J, Troncoso MF, Lagos D, Ramos S, Marin G, Estrada M. GDF11 modulates Ca<sup>2+</sup>-dependent Smad2/3 signaling to prevent cardiomyocyte hypertrophy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(5):1508.
27. Garrido-Moreno V, Díaz-Vegas A, Lopez-Crisosto C, Troncoso MF, Navarro-Marquez M, García L, et al. GDF-11 prevents cardiomyocyte hypertrophy by maintaining the sarcoplasmic reticulum-mitochondria communication. *Pharmacological research*. 2019;146:104273.
29. Heineke J, Molkenin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2006;7(8):589-600.