مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۲۳، شماره۳، مرداد و شهریور۱۳۹۷(شماره پی در پی۱۲۸)

تأثیر دو هفته تمرین تناوبی شدید بر سطوح پروتئین SDF-1α، گیرنده آن(CXCR4) و C-Kit در قلب موش‌های صحرایی نر

حمید رجبی[۱]، فریناز نصیری نژاد[۲]، محسن باپیران*[۱]، فاطمه رمضانی[۲]

[۱]گروه تربیت بدنی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران، [۲]گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ وصول: ۹۷/۲/۲ تاریخ پذیرش: ۹۷/٤/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: تمرین ورزشی سطوح بافتی سلول‌های بنیادی و عوامل فراخوان کننده، این سلول‌ها را در جهت بازسازی و تکثیر سلول‌های قلبی افزایش می‌دهد، به هر حال اثر بخشی یک دوره کوتاه مدت تمرین شدید مشخص نشده است. بر همین اساس هدف از پژوهش حاضر تعیین اثر دو هفته تمرین تناوبی شدید بر SDF-1α، گیرنده آن(CXCR4) و C-Kit در بافت قلب موش‌های صحرایی نر بود.

روش بررسی: این مطالعه تجربی روی ۱۰ سر موش نر ۸ هفته‌ای ویستار(با وزن ۸/۷+۲۳٤/۷۵ گرم) در دو گروه کنترل و تمرین انجام شد. گروه تمرینی دو هفته تمرین تناوبی شدید در چهار بخش انجام دادند. بخش اول شامل سه روز تمرین، روزی دو جلسه و هر جلسه شامل ٤ تناوب ۲ دقیقه‌ای شدید و ۳ تناوب آهسته ۲ دقیقه‌ای بین دو تناوب شدید بود. بخش دوم نیز؛ دو روز تمرین مشابه بخش اول بود، با این تفاوت که شدت تناوب‌های شدید و آهسته بیشتر شد. بخش سوم سه روز تمرین به همراه یک تناوب بیشتر و با شدت بخش دوم انجام شد و بالاخره بخش چهارم نیز با یک تناوب بیشتر نسبت به بخش سوم با همان شدت بخش دوم انجام شد. ٤۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها بی‌هوش و پس از جراحی بافت قلب آنها خارج و به سرعت فریز شد. غلظت پروتئین‌های SDF-1α، CXCR4 و C-Kit با روش وسترن بلات اندازه‌گیری شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری تی مستقل تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج حاصل از تحلیل آزمون آماری تی مستقل نشان داد غلظت پروتئین بافتی SDF-1α گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت($p<۰/۰۳۸$) ، هم‌چنین غلظت پروتئین CXCR4 گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل ($p<۰/۰۰۲$) و مقادیر پروتئین C-Kit در بافت قلب گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری وجود داشت($p<۰/۰۲۳$) و ($p\geq۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد حتی یک دوره کوتاه مدت تمرین‌های تناوبی شدید می‌تواند از طریق تحریک عوامل فراخوان کننده سلول‌های بنیادی موجب تشکیل میوسیت‌های جدید گردد.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی شدید، SDF-1α ، C-kit، CXCR4

نویسنده مسئول: **محسن باپیران**، تهران، دانشگاه خوارزمی، گروه تربیت بدنی.

Email: mohssenbapiran@gmail.com

مقدمه

قرار گرفتن در معرض تمرین‌های ورزشی به شیوه‌های مختلف موجب تغییرات ریخت شناسی در قلب می‌شود(۱). چنین تغییراتی را پدیده سازگاری قلب در پاسخ به تمرین‌های ورزشی یا تغییرات فیزیولوژیک می‌نامند(۲). نتایج پژوهش‌ها به خوبی نشان داده‌اند که فعالیت‌های ورزشی ابتدا باعث تغییرات و سازگاری‌های سلولی در میوسیت‌ها شده و این تغییرات سلولی موجب سازگاری‌های ساختاری و عملکردی قلب می‌شود(٤ و٣). سازگاری‌های میوسیت از طریق فشار مکانیکی ناشی ازانقباض و افزایش جریان خون و بازگشت وریدی و هم‌چنین افزایش سطح هورمون‌های بدن مانند کاتکولامین‌ها و IGF-1 و انواع سایتوکاین‌ها در حین فعالیت ورزشی صورت می‌گیرد(٤ و٣). مطالعه‌ها در این زمینه نشان داده است که به دنبال فعالیت ورزشی، کموکاین‌ها (از قبیل؛ G-CSF[۱]، SDF[۲]، SCF[۳] و Flt3[٤]) در بافت قلب افزایش می‌یابند(٦ و٥). از میان کموکاین‌های شناخته شده که از سلول‌های قلبی به درون خون آزاد می‌شود، SDF(stromal drive cell factor) از خانواده CXC است که ایزوفرم‌های متعددی دارد و مهم‌ترین و معروف‌ترین آنها SDF-1α است (٦). SDF-1α دارای عملکردهای متفاوتی از جمله؛ نقش پیش‌آنژیوژنیک، بهبود عملکرد اندوتلیالی، بازسازی سلولی، تحریک و تکثیر سلولی، آنتی آپوپتوتیک و فراخوانی سلول‌های بنیادی است(۷). مطالعه‌های بیشتر در این زمینه به وسیله جینگ لو و همکاران انجام شد، نتایج نشان داد، یک تا دو هفته فعالیت ورزشی پیشرونده با شدت مناسب تکثیر و مهاجرت سلول‌های بنیادی عصبی(NSC) را از طریق مسیرهای SDF-1a/CXCR4 بعد از ایسمکی ناشی از سکته مغزی در رت افزایش می‌دهد. هم‌چنین آنها در این تحقیق نشان دادند که فعالیت ورزشی بیان محور را SDF/CXCR4 افزایش می‌دهد که این محور کموکاین ـ گیرنده نقش کلیدی در عملکردهای مختلف هم‌چون فراخوانی سلول‌های بنیادی دارند(۸). هم‌چنین یکی از مسیرهای مهم سلولی که موجب هایپرتروفی فیزیولوژیک وافزایش عملکرد قلبی می‌شود، فاکتورهای فراخوانی کننده سلول‌های بنیادی مانند G-CSF، SDF-1α و غیره و هم چنین خود سلول‌های بنیادی می‌باشد(۱۰ و ۹). بر همین اساس در دهه اخیر مطالعه‌های بسیاری روی انواع سلول‌های بنیادی مختلف که در بازسازی و تولید سلول‌های جدید قلبی به منظور جلوگیری از کاهش توده بطن چپ و قدرت انقباضی نقش دارند، انجام شده است(۱۱). از این میان می‌توان به سلول‌های بنیادی هم‌چون MSC[۵]، CSC[۶]، BMSC[۷]، ESC[۸] اشاره نمود(۱۲). از بین سلول‌های بنیادی ذکر شده، سلول‌های میوژنیکی CSC نقش کلیدی در بازسازی و تولید سلول‌های میوسیت قلبی به دنبال آسیب ایفا می‌کند(۱۳). البته لازم به ذکر است که CSC انواع مختلفی از سلول‌ها را هم‌چون C-Kit+[۹]

1- Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)
2- Stormal cell drived factor(SDF)
3- Stem cell factor(SCF)
4- Fms-like tyrosine kinase 3(Flt3)
5- Mesenchymal Stem Cell (MSC)
6-Cardiac Stem Cell(CSC)
7- Bone Marrow Stem Cell(BMSC)
8-Embryonic Stem Cell (ESC)
9- Tyrosin- protein Kinase Kit(C-KIT)

، CDC[1]، +Sca-1[2]، SP[3]، LsLet-1[4] شامل می‌شود که مهم‌ترین آنها در بازسازی، ترمیم و تکثیر سلول‌های قلبی، c-kit است(۱۴). پژوهش‌ها نشان دادند سلول‌های C-Kit اولین بار در قلب موش‌ها شناسایی شد(۳٤). این سلول‌ها دارای ویژگی‌هایی از قبیل چند توانی و خود نوسازی هستند. هم‌چنین نشان داده شده که C-Kit توانایی قابل توجهی در ترمیم آسیب‌های قلبی ناشی از سکته قلبی، اختلال مزمن قلب، کاردیومایوپاتی ناشی از دیابت، ایسکمی-رپیرفیوژن و حتی بیماری‌های مادرزادی قلب دارد. C-Kit می‌تواند از طریق مارکرهای فنوتیپ و کلونوژنیک و هم‌چنین ظرفیت خود نوزایی و تمایز به میوسیت‌های قلبی سلول‌های اندوتلیال تبدیل شوند(١٦ و١٥). C-Kit از راه‌های مختلفی به قلب مهاجرت کرده یا منابع درونزاد بافتی آن‌ها فعال می‌شود. یکی از این مسیرها افزایش سطح SDF-1α است(٣٦). مطالعات انسانی و حیوانی به خوبی نشان دادند که سلول‌های c-kit تحت شرایط فشار هایپوکسی در پاسخ به سیگنال‌های کموتاکتیک هم‌چون SDF و SCF به منظور کاهش فیبروزیس سلول‌های قلبی تحریک و فعال می‌شوند(۱۷). چندین مطالعه دیگر گزارش کردند که بیان و فعالیت CXCR4 در پاسخ به فشارهای هایپوکسی، مسئول تکثیر و مهاجرت سلول‌های بنیادی قلبی درونزاد(C-kit+) هستند و مشخص شده است که فعالیت و بیان HIF-1a[5] عامل اصلی بیان CXCR4 می‌شود و سرکوب بیان HIF-1a موجب کاهش بیان CXCR4 می‌شود(۱۸). در این راستا مشخص شده است که درشرایط طبیعی سطوح بافتی SDF-1α و سلول‌های بنیادی در بدن بسیار ناچیز است(۲۰ و۱۹)، اما در شرایط فیزیولوژیک مختلف مثل فعالیت ورزشی(فعال شدن مسیر هایپوکسی) وایسکمی ناشی از ارتفاع و هم‌چنین شرایط پاتولوژیک(مثل انواع بیماری‌ها) در نهایت غلظت این فاکتورها تغییر می‌کند(۲۲ و۲۱). بنابراین احتمالاً هر عاملی که بتواند بر رهاسازی درونزاد یا برونزاد و فاکتورهای بنیادی ذکر شده تأثیر داشته باشد، ممکن است در فرآیند تغییر ساختاری و عملکردی قلب و بافت‌های دیگر تأثیر بگذارد. بررسی‌ها در این زمینه نشان داده است که حتی یک جلسه فعالیت ورزشی با شدت مؤثر باعث افزایش مقدار سلول‌های بنیادی در گردش خون محیطی می‌شود(۲۵-۲۳). به نظر می‌رسد، این پاسخ‌های حاد احتمالاً ناشی از تغییرات کموکاین‌هایی هم‌چون SDF، گیرنده آن، فاکتورهای رشدی و پارامترهای دیگری مثل G-CSF، Flt3 بوده باشد(۲۵ و۲۳). در تأیید این موضوع سابیا سا چی سن و همکاران پژوهشی در دو مرحله شش هفته‌ای تمرین‌های هوازی (۱۵۰ دقیقه در هفته) و۴ هفته بی‌تمرینی بین این دو مرحله، روی بیماران با پیش علایم دیابت انجام دادند. نتایج نشان داد عملکرد اندوتلیالی بعد از شش هفته تمرین بهبود یافت و سلول‌های CD34، EPC و SDF-1a به طور معنی‌داری در گردش خون

1-Cardiospher drive cardiac stem cell
2-Stem Cell antigen-1
3-Side population
4-Insulin gene enhancer protein ISL-1(IsLet-1)
5-Hypoxi Induce Factor-1a

افزایش یافت و شاخص‌های آپوپتوتیک (P53 , p2L) کاهش معنی‌داری به دنبال تمرین‌های هوازی نشان داد(۲٦). بر همین اساس این احتمال وجود دارد افزایش کموکاین‌های ذکر شده بر حرکت و حضور فاکتورهای بنیادی در بافت مورد نظر تأثیر بسزایی داشته باشد و از طرفی با توجه به موارد ذکر شده، مطالعه‌های انجام شده در این حیطه تنها به فعالیت‌های هوازی با شدت‌های پایین و فعالیت تک جلسه‌ای بیشینه بر سایر بافت‌های بدن و گردش خون محیطی پرداخته‌اند و کمتر تأثیر تمرین ورزشی بر تحریک کموکاین‌های فراخوان کننده سلول‌های بنیادی روی بافت قلب را موضوع پژوهش قرار داده‌اند و با وجود این که تمرین‌های ورزشی شدید از طریق ایجاد شرایط هایپوکسی به عنوان یک محرک قوی برای رهاسازی کموکاین‌ها و به دنبال آن سلول‌های بنیادی و بهبود عملکرد ساختاری و فیزیولوژیکی قلب شناخته شده است (۲۷ و۲٦)، پژوهشی یافت نشد که اثر یک دوره کوتاه مدت تمرین‌های ورزشی تناوبی شدید را بر تحریک و رهایش فاکتورهای کموکاینی که عوامل فراخوان‌کننده سلول‌های بنیادی درونزاد و برونزاد هستند، با هم در یک پژوهش مورد بررسی قرار دهد. بر همین اساس مطالعه‌ای با هدف بررسی تأثیر یک دوره کوتاه دو هفته‌ای تمرین تناوبی شدید بر سطوح بافتی پروتئین SDF-1α، گیرنده آن(CXCR4) و C-kit در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مورد توجه قرار گرفت.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی۱۰ سر موش صحرایی نر ویستار هشت هفته‌ای با میانگین وزنی۸/۷+۲۳٤/۷٥ گرم انجام شد که از مرکز علوم حیوان‌های آزمایشگاهی انستیتو پاستورایران واقع در شهرستان کرج تهیه شدند و پس از انتقال به مرکز مطالعه‌های تجربی دانشگاه ایران در محیط کم استرس بادمای۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲: ۱۲ ساعت و رطوبت٥ ±٥۰ درصد به صورت چهارتایی در هر قفس قرار داده شدند. موش‌ها به گروه تمرین تناوبی شدید(تعداد=٥) و گروه کنترل(تعداد =٥) تقسیم شدند. ضمناً حیوان‌ها آزادانه به آب شرب و غذای فشرده مخصوص موش(شرکت خوراک دام پارس) در طول پژوهش دسترسی داشتند. به‌منظور ایجاد حالت سازش با محیط، تمامی مداخلات پس از گذشت حداقل دو هفته استقرار حیوانات در آزمایشگاه شروع شد. فرایند کلی کار در کمیته اخلاق کار با حیوان‌های دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد اخلاق(IR.IUMS.REC.۱۳۹٥-۰۲-۱۳۰-۲۸۸۹٥) به تاریخ ۱۳۹٥/۰٤/۲۱ به تأیید و تصویب رسید. کلیه مراحل تیمار موش‌های صحرایی و آزمایش‌های تجربی در محل‌آزمایشگاه‌های مرکز تحقیق‌های فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد.

از دلایل به کارگیری این شیوه تمرینی در پژوهش حاضر به خاطر آثار مفید تمرین‌های تناوبی خیلی شدید بر بیماران قلبی ـ عروقی، رگ زایی،

بیوژنز میتوکندریایی و افزایش فوق العاده نیازهای متابولیکی عضلات بدن، افزایش هورمون‌های استرسی و به راه افتادن مسیرهای سیگنالی متعدد است که در پژوهش‌های مختلف به تأیید رسیده(۳۱-۲۹).

قبل از شروع فرآیند تمرین، گروه تمرینی به منظورآشناسازی با فعالیت ورزشی و دستگاه نوارگردان ۳ جلسه با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه (تقریباً معادل ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) تمرین کردند(۳۲ و ۲۹). بعد از یک روز استراحت پروتکل دو هفته‌ای همانند جدول ۱ که شامل چهار بخش بود، اجرا شد، بخش اول شامل سه روز تمرین هر روز دو جلسه و هر جلسه شامل ٤ تناوب دو دقیقه‌ای با سرعت ۳۵ تا ٤۰ متر بر دقیقه (تقریباً معادل ۹۵vo2max-۸۵ درصد) و ۳ تناوب آهسته ۲ دقیقه‌ای با سرعت ۲۵ تا ۳۰ متر بر دقیقه (تقریباً معادل ۷۰vo$_2$max-٦۰ درصد) بین دو تناوب شدید فعالیت بود(۳۲ و۲۹). بخش دوم، دو روز تمرین مانند بخش اول از نظر تعداد تناوب‌ها بود، اما با این تفاوت که شدت تناوب‌های شدید به ٤۰ تا ٤۵ متر بر دقیقه (تقریباً معادل ۱۰۰vo$_2$max-۹۵ درصد) و تناوب‌های آهسته با ۲۸ تا ۳۲ متر بر دقیقه (تقریباً معادل ۷۵vo$_2$max-٦۵ درصد) رسید(۳۲ و۲۹). بخش سوم نیز شامل سه روز تمرینی بود. تعداد تناوب‌ها در این بخش به ۵ تناوب شدید و ٤ تناوب آهسته با شدت بخش دوم انجام شد. بخش چهارم شامل دو روز تمرینی همانند بخش سوم، اما با این تفاوت که تعداد تناوب‌های شدید و آهسته یک تناوب افزایش یافت(٦ تناوب شدید و ۵ تناوب آهسته) انجام شد. این برنامه تمرین از منبع ۲۷ با کمی تغییر گرفته شده است.

برای اطمینان از اثربخشی فیزیولوژیکی تمرین ورزشی در مدت دو هفته، آزمون عملکردی حداکثر ظرفیت عملکرد استقامتی در ابتدا و انتها تمرین‌های اندازه‌گیری شد(شکل ۱). زمان رسیدن به واماندگی به واسطه شوک ملایم مشخص شد. هر گاه رت‌ها در مدت ۳۰ ثانیه دوبار به دستگاه شوک در انتهای نوارگردان برخورد کردند، یا بازتاب برگشت وایستادن قایم بر روی پا را نشان دادند وامانده تلقی شدند(۳۳). پروتکل آزمون شامل گرم کردن تدریجی با شدت ۱۵ تا ۲۵متر بر دقیقه به مدت ۵ دقیقه بود. سپس درمرحله دوم سرعت و زمان فعالیت مانند شکل یک تا زمان خستگی ادامه پیدا کرد(۳٤).

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از ماده بیهوشی کتامین(۳۰تا۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن) و زایلازین (۳تا ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن) بی‌هوش شدند و پس از اطمینان از بی‌هوشی کامل حیوان تشریح و بافت قلب آنها پس از جداسازی به سرعت با نیتروژن مایع منجمد شد و در دمای ۸۰ــ درجه سانتی‌گراد در فریزر نگهداری شد(۳٤ و۳۳).

به منظور اندازه‌گیری غلظت مقادیر پروتئینی SDF-1α، CXCR4 و c-kit بافت قلب از روش

آزمایشگاهی وسترن بلات استفاده شد(۱۳)، بدین ترتیب که ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت بطن چپ به مدت ۳۰ دقیقه در بافر لیز کننده RIPA قرار داده شد، سپس برای رسیدن به یک محلول یکنواخت به وسیله دستگاه هموژنایزر لیز شد، محلول به دست آمده به مدت نیم ساعت درون یخ نگهداری شد و به دنبال آن به مدت ۲۰ دقیقه در دستگاه سانتریفیوژ در دمای ٤ درجه سانتی‌گراد و سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. مایع شفاف رویی سانتریفیوژ شده، جدا شد و در دمای ۸۰ـ درجه تا زمان به کارگیری برای آزمایش‌های مورد نظر نگهداری شد. به منظور تعیین غلظت بافتی پروتیین‌های مورد پژوهش از آزمون وسترن بلات بر اساس پروتکل مشخص و استاندارد استفاده شد. بدین صورت که نمونه‌های بافتی تهیه شده مرحله قبل با بافر نمونه (۱۰ میلی‌لیتر تریس(Tris با ph=٦/٨)، ۱۲/٥ میلی لیتر گلیسرول (Glycerol)، ۲/٥ میلی‌لیتر بتا مرکپتو اتانول (β -mercaptoethanol)، ۰/۰۱ گرم برومونول بلو (BromophenolBlue)، ۲٥ میلی لیتراس دی اس (SDS) ۱۰ درصد) به نسبت برابر ترکیب شده و سپس به مدت هفت دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد جوشانده شد. در ادامه محلول به دست‌آمده در معرض SDS-page دوازده ونیم درصد قرار داده شد و پس از آن با دستگاه نانو دراپ پروتئین‌ها به کاغذ غشایی PVDF انتقال داده شدند. به دنبال آن از طریق آنتی‌بادی‌های اختصاصی SDF-1α (England, biorbyt, orb227817)، cxcr4 (England, biorbyt,orb10305) و c-kit (England, biorbyt, orb374707) مقادیر وغلظت این پروتئین‌ها شناسایی و ارزیابی شد. لازم به ذکر است که برای تعیین غلظت پروتئین‌ها ازارزیابی برادفورد و نانو دراپ استفاده شد. در نهایت با کیت ECL فیلم عکاسی از باندهای پروتئینی عکس تهیه شد ودر نهایت برای تعیین چگالی باندهای پروتیینی از نرم افزار image j کمک گرفته شد. از آنجا که β-actin جزء پروتئین‌هایی است که میزان بیان آن در سلول‌ها ثابت است(۱۳)، بنابراین از آنتی‌بادی این پروتئین برای حذف خطای لود کردن از مقادیر یکسان نسبت به سایر آنتی‌بادی‌های مورد پژوهش به کار گرفته شده در چاهک‌ها استفاده شد. برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو- ویلک و از آزمون تی مستقل در سطح ۰/۰٥ برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. تمامی محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS انجام گرفت.

یافته‌ها

نتایج با استفاده از آزمون آماری تی مستقل نشان داد که دوره دو هفته‌ای تمرین تناوبی شدید موجب افزایش معنی‌دار(p=۰/۰۰۰۱) ظرفیت استقامتی موش‌های نر شد(جدول ۲). میزان مسافت طی شده در گروه کنترل در ابتدای تمرینات ۷۳٥ متر و زمان آن ٤۱/۰٥ دقیقه بود که بعد از دو هفته این میزان به ۹٤٥ متر و زمان آن به ٤۸/۹٥ دقیقه رسید، اما مسافت طی شده در گروه تمرین در ابتدای تمرین‌ها ۷٦۰ متر و

زمان آن ٤١/٨٦ دقیقه و بعد از دو هفته تمرین تناوبی شدید این مسافت به ٣٤٠٠ متر و زمان آن به ١٨٢/٧٥ دقیقه رسید که این نشان دهنده اثربخشی فیزیولوژیکی تمرین ورزشی بر عملکرد موش‌ها بود(جدول ٢).

تجزیه و تحلیل نتایج وسترن بلات پروتئین SDF-1α در شکل(٢ـ د) نشان داده شده است. نتایج آماری با استفاده از تحلیل آماری تی مستقل نشان داد(نمودار١) مقدار غلظت بافتی پروتئین SDF-1α پس از تمرین‌های تناوبی در گروه تمرین(M=٠/٩٧٥) نسبت به گروه کنترل(M=٠/٧٥٢) از نظر آماری افزایش معنی‌داری داشت(t=ـ١٥/٣٦٦ ،p<٠/٠٣٨).

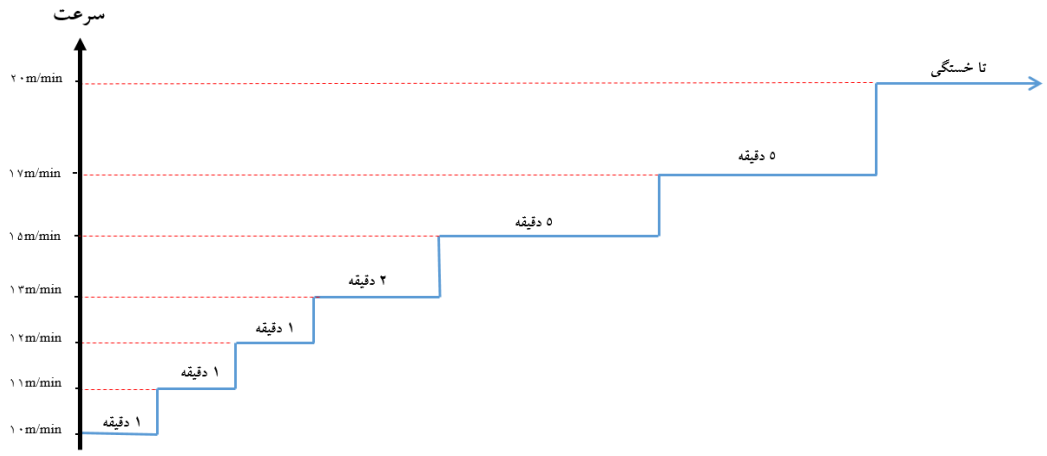
غلظت بافتی پروتئین C-Kit با استفاده از تکنیک وسترن بلات مورد بررسی قرار گرفت(شکل ٢ـالف). نتایج با استفاده از آزمون آماری تی مستقل نشان داد که غلظت پروتئین C-Kit در گروه تمرین(M=١/٠٧٢) نسبت به گروه کنترل(M=٠/٥٨٨)از نظر آماری افزایش معنی‌داری را نشان داد(t=−١١/٩٩٣،p<٠/٠٢٣)(نمودار ٢).

هم‌چنین غلظت بافتی پروتئنی CXCR4 نیز با استفاده از تکنیک وسترن بلات مورد بررسی قرار گرفت(شکل ٢ـج). نتایج حاصل از تحلیل آماری تی مستقل نشان داد مقادیر پروتئنی CXCR4 گروه تمرینی (M=١/٤٧٦) در مقایسه با گروه کنترل(M=٠/٣٧٥) از نظر آماری افزایش معنی‌داری داشت (t=−٢٩/٨٩٧،p<٠/٠٠٢)(نمودار ٣).

نمونه بتااکتین به عنوان کنترل مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج بیان اکتین در دو گروه تمرین و کنترل در شکل(٢ـ ب) قابل مشاهده است.

جدول ١: پروتکل تمرین تناوبی شدید

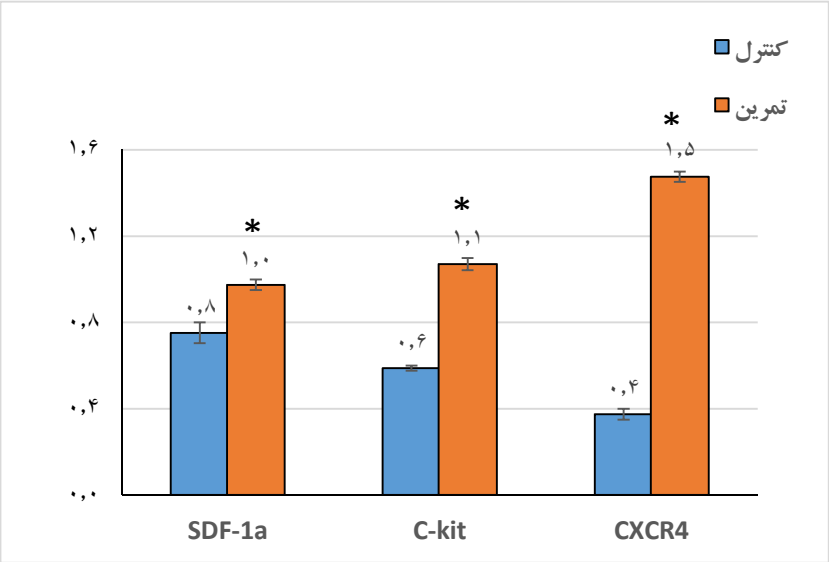
گروه	متغییر	واحد اندازه گیری	هفته اول		هفته دوم		تعداد جلسه های تمرین
			بخش اول سه روز	بخش دوم دو روز	بخش سوم سه روز	بخش چهارم دو روز	
			دو جلسه در روز				
اینتروال شدید ٩٠-٨٥درصد VO_{2max}	حداکثر سرعت	متربردقیقه	شدید: ٣٧ آهسته: ٢٦	شدید: ٤٢ آهسته: ٣٣	شدید: ٤٢ آهسته: ٣٣	شدید: ٤٢	٢٠
	شیب	درجه	٠	٠	٠	٠	
	مدت	دقیقه	١٤	١٤	١٨	٢٢	
	شدت	تناوب	٤نوبت شدید ٣نوبت‌آهسته	٤نوبت شدید ٣نوبت‌آهسته	٥نوبت شدید ٤نوبت شدید	٦ نوبت شدید ٥ نوبت آهسته	
	مسافت طی شده در هر جلسه	متر	٤٥٢	٥٢٨	٦٨٤	٨٣٤	
	مسافت طی شده در هر بخش	متر	٢٧١٢	٢١١٢	٤١٠٤	٣٣٣٦	



نمودار ۱: شماتیکی ازآزمون عملکرد استقامتی و مراحل تمرین وامانده ساز

جدول ۲: میزان مسافت و زمان دویده شده قبل و بعد از مداخله در گروه کنترل و تمرین و تحلیل آماری تی مستقل

گروه	پارامتر	قبل	بعد	میانگین	T	سطح معنی‌داری
کنترل	مسافت‌طی شده(متر)	۷۳۵	۹٤٥			
	زمان‌دویده شده(دقیقه)	٤١/٠٥	٤٨/٩٥	٩٤٥		
تمرین	مسافت‌طی شده(متر)	٧٦٠	٣٤٠٠		١٧/٤٩	٠/٠٠٠
	زمان‌دویده شده(دقیقه)	٤١/٨٦	١٨٢/٧٥	٣٤٠٠		



نمودار ۱: مقادیر پروتئینی SDF-1α, CXCR4 و C-kit در دو گروه تمرینی و کنترل(علامت* نشان دهنده معنی دار شدن گروه تمرینی با گروه کنترل)

CXCR4 Sig= ./۰۰۲ t=-۲۹/۸۹۷
SDF-1α Sig= ۰/۰۳۸ t=-۱۵/۳٦٦

C-kit Sig= ./۰۲۳ t=-۱۱/۹۹۳

شکل ۲: باندهای پروتئینی: الف-C-Kit. ب-β actin .ج-cxcr4.د-SDF-1α.

بحث

تمرین‌های ورزشی شدید از طریق ایجاد شرایط هایپوکسی به عنوان یک محرک قوی برای رهاسازی کموکاین‌ها و به دنبال آن سلول‌های بنیادی و بهبود عملکرد ساختاری و فیزیولوژیکی قلب شناخته شده است(۲۷و۲٦) بر همین اساس، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر دو هفته تمرین تناوبی شدید بر سطوح بافتی پروتئین SDF-1α، گیرنده آن (CXCR4) و c-kit در بافت قلب موش‌های صحرایی نر بود. نتایج با استفاده از آزمون تی مستقل نشان داد به دنبال تمرین‌های تناوبی شدید افزایش معنی‌داری در ظرفیت استقامتی از نظر مدت زمان و مسافت طی شده موش‌های نر ویستار موجب شد که خود نشان دهنده تأثیر فیزیولوژیکی تمرین بر عملکرد و ظرفیت استقامتی موش‌های صحرایی نر بود(شکل ۱). نتایج یافته‌های این پژوهش با نتایج یافته‌های ویت و همکاران، استرینو و همکاران همراستا بود که نشان‌دهنده اثربخشی تمرین ورزشی منتخب بر عملکرد آزمودنی‌ها بود(۳۵ و ۳۰). از عوامل مؤثر بر افزایش ظرفیت استقامتی به سازگاری‌های عصب ـ عضلانی و قلبی ــ عروقی می‌توان اشاره نمود که در نتیجه تغییرات سلولی و ساختاری ایجاد می‌شود(۳۷ و ۳٦). در همین راستا مشخص شده است یکی از عوامل مهم در افزایش ظرفیت استقامتی، بهبودسازگاری ساختاری و عملکردی قلب است که هر دوی این سازگاری‌ها به توسعه در سطح میوسیتی مرتبط می‌باشد(۳۷). در حقیقت شدت و مدت فعالیت‌های ورزشی حاد و تمرین‌های ورزشی باید تحریک لازم را برای افزایش و کاهش سطوح بافتی بسیاری از فاکتورهای پروتئینی وهورمون‌ها داشته باشند تا موجب به راه افتادن مسیرهای سیگنالینگ مختلف شوند و در نهایت این مسیرهای سیگنالینگ وآبشاری سازگاری‌های سلولی را موجب شوند و در نتیجه سازگاری‌های عملکردی و ساختاری در بافت‌های مختلف بدن ایجاد کند(۱۵ و ۳۷).

همچنین نتایج حاصل از آزمون آماری تی مستقل نشان داد به دنبال دو هفته تمرین تناوبی شدید غلظت پروتیینی C-kit در مقایسه با گروه کنترل افزایش

معنی‌داری نشان داد که نتایج یافته‌های این پژوهش با نتایج پژوهش‌های وارینگ و همکاران و ژیا او و همکاران که نشان دادند به دنبال تمرین‌های ورزشی مقادیر C-kit از نظر آماری افزایش معنی‌داری داشته است همراستا بود(۳۹ و۳۷). همان‌طور که گفته شد C-Kit از راه‌های مختلفی به قلب مهاجرت کرده یا منابع درونزاد بافتی آن‌ها فعال می‌شود. در این راستا به نظر می‌رسد دوره شدید تمرین تناوبی کوتاه مدت تحریک لازم را برای فعال کردن مسیرهای فراخوانی سلول‌های بنیادی داشته است. یکی از این مسیرها احتمالاً افزایش سطح بافتی پروتئین SDF-1α است(۳۸) که امروزه نقش آن در بهبود و توسعه میوسیت‌های قلبی به صورت مستقیم و یا با فراخوانی سلول‌های بنیادی در پژوهش‌های مختلف تأیید شده است. در شرایط طبیعی سطوح SDF-1α و گیرنده آن CXCR4 دربافت‌های مختلف بدن بسیار ناچیز است(۲۰ و ۱۹)، اما نشان داده شده در شرایط فیزیولوژیک مختلف مثل فعالیت ورزشی، هایپوکسی وایسکمی ناشی از ارتفاع و همچنین شرایط پاتولوژیک(مثل انواع بیماری‌ها) غلظت این فاکتورها تغییر می‌کند(۲۱). در همین رابطه تحقیق‌ها به خوبی روشن کرده‌اند افزایش توامان کموکاین‌هایی همچون SDF-1α و سلول‌های بنیادی در اثر تمرین استقامتی و فعالیت تک جلسه‌ای بیشینه نشان دادند و این افزایش را ناشی از زیاد شدن سایتوکاین‌های سرم افراد تمرین کرده دانستد(۲۷ و۲٦) که نتایج این تحقیق با تحقیق حاضر که اثر تمرین‌های تناوبی شدید را بر غلظت بافتی SDF-1α بررسی کرده است، مشابه بود. تمرین ورزشی از طریق ایجاد ایسکمی و هایپوکسی‌های کم در بافت‌های مختلف بدن و از جمله قلب موجب افزایش سطح SDF-1α و دیگر فراخوان‌کننده‌های سلول بنیادی می‌شود و این افزایش می‌تواند فراخوانی سلول بنیادی به بافت ایسکمی و هایپوکسی شده را افزایش دهد(۷ و۶). در این راستا الیسون و همکاران نشان دادند که تمرین ورزشی شنا منجر به افزایش نسبت قلب به وزن بدن و همچنین حجم میوسیت‌ها می شود و تعداد سلول‌های بنیادی قلب گروه تمرین در دیواره بطنی ٥ برابر افزایش می یابد(۳۷)، همچنین نشان دادند که تمرین ورزشی در هفته اول، دوم و سوم میزان C-kit را در بطن چپ موش بیان می‌کند، ولی در بطن راست در هفته سوم افزایش مشاهده شد. این مطالعه نشان داد که هایپرتروفی قلبی ناشی از ورزش شنا شروع کننده فعالیت سلول‌های C-Kit قلبی است(۳۹). در همین راستا وارینگ و همکاران نشان دادند که تحریک سلول‌های بنیادی قلب با ٤ هفته تمرین کنترل شده شدید افزایش می‌یابد و ٤ هفته بی تمرینی باعث از بین رفتن این اثر می‌شود(۳۱). تمرین با شدت‌های کنترل شده از طریق افزایش بیان فاکتورهای رشدی بازسازی میوسیت‌های قلب را آغاز کرده و متعاقب آن تمایز C-Kit را فعال می کند؛ که این موجب تولید سلول‌های جدید قلب می شود. این یافته نشان می‌دهد که سازگاری فیزیولوژیک قلبی بزرگسالان ترکیبی از هایپرتروفی و هایپرپلازی بافت قلب است و این سازگاری‌ها وابسته به شدت و مدت تمرین است(۳۹).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد به دنبال دو هفته تمرین تناوبی شدید سطوح بافتی SDF-1α در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت. این یافته‌ها با نتایج یافته‌های اکبر عظیمیان جازی و همکاران، سابیا سا چی سن و همکاران و گریس ام نایمیرو و همکاران که نشان دادند به دنبال اجرای تمرین‌های ورزشی مختلف سطوح و SDF-1 و گیرنده آن افزایش معنی‌دار داشت، هم‌راستا بود(۴۱و ۴۰، ۲۶). پروتکل تمرینی اکبرعظیمیان و همکاران شامل چهار هفته و هر هفته پنج جلسه ده دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه روی تردمیل تمرین هوازی پیشرونده که در پایان هفته دوم سرعت به ۱۶ متر بر دقیقه به مدت ۵۰ دقیقه رسید و تا آخر هفته چهارم به همین شکل ادامه یافت، هم‌چنین پروتکل تمرینی سابیا سا چی و همکاران شامل دو مرحله شش هفته‌ای تمرین‌های هوازی (۱۵۰ دقیقه در هفته) با ۴ هفته بی‌تمرینی بین این دو مرحله و پروتکل تمرینی گریس ام و همکاران شامل شش هفته(سه جلسه ۳۰ دقیقه ای در هفته) تمرین هوازی پیشرونده در هفته اول بود که تا هفته ششم به ۶ جلسه ۶۰ دقیقه‌ای در هفته ششم رسید.آنها بیان داشتند دلایل احتمالی افزایش معنی‌دار محور SDF-1a/CXCR4، به راه افتادن مسیر سیگنالی eNOS/NO[1] در پاسخ به فعالیت ورزشی بود. هم‌چنین تمرین‌های ورزشی موجب به راه افتادن مسیرهای سیگنالی متعدد هم‌چونAKT/PKB [2] و HIF-1a که عاملی برای افزایش سطوح کموکاین SDF-1a و گیرنده آن یعنی CXCR4 است. به طوری که استرس و فشارهای متابولیکی ناشی از فعالیت ورزشی است که نقش کلیدی در به راه افتادن آبشار سیگنالی AKT/PKB ایفا می‌کند که خود باعث بهبود عملکرد قلب، بهبود کسر تزریقی و کسر کوتاه شوندگی بطن چپ و افزایش ضخامت دیواره بطن چپ و فراخوانی سلول‌های بنیادی شده است(۴۱ و ۴۰، ۲۶). در مقابل در پژوهش‌های دیگری هم‌چون اندرو جی بویل و همکاران در سطوح پایه‌ای سلول‌های بنیادی وSDF-1α به دنبال تمرین ورزشی(به مدت یک هفته تمرین روی تردمیل به مدت ۶۰ دقیقه صبح و ۳۰ دقیقه عصر با سرعت ۶ متر در دقیقه) از نظر آماری تغییر معنی‌داری گزارش نکرده‌اند(۴۲). از دلایل احتمالی این نتایج می‌توان به نوع و شدت پروتکل ورزشی و شیوه تمرین‌دهی به کار گرفته شده اشاره نمود، زیرا پروتکل ورزشی استفاده شده در برخی از این پژوهش‌ها پروتکل‌های تمرینی شامل حرکات خود ساخته و از روی عادت(۴۳)، راه رفتن ملایم روی تردمیل(۴۴) و یا ورزش‌های بدون تحمل وزن بوده‌است(۴۵) که ممکن است تحریک تمرینی مناسب برای بیان فاکتورهای ذکر شده نباشد. و هم‌چنین ممکن است به روش مطالعه و نوع نمونه‌گیری برگردد(۴۱ و ۲۹). درمقابل تحقیق‌هایی که افزایش فاکتورهای فراخوان کننده سلول بنیادی را نشان داده‌اند، پروتکل‌های تمرین ورزشی با شدت بالاتری را به کار گرفته‌اند که تحقیق حاضر نیز این نوع پروتکل‌ها را جهت اثرگذاری طراحی کرد. بر همین اساس یکی از تفاوت‌های پژوهش حاضر با سایر

1-Endothelial nitric oxide synthase/ nitric oxide (eNOS/NO)
2-Aktivate protein Kinase Threonin/ Protein Kinase B (AKt/PKB)

پـژوهش‌هـای انجـام گرفتـه در ایـن حیطـه در شـیوه تمرین‌دهـی و ردیـابی کموکـاین، گیرنـده آن و فـاکتور بنیادی ویژه بافت قلب به دنبال تمرین‌های ورزشی بود و هم‌چنین در پژوهش حاضر شیوه اندازه‌گیـری بـافتی فاکتورهای مورد نظر پژوهش بود که ازشیوه مـدرن و بروز (وسترن بلات) بافت قلب انجام شد کـه در برخـی از تحقیـق‌هـای قبلـی سـطوح سـرمی فاکتورهـا را اندازه‌گیری کرده‌اند کـه شـیوه دقیـق و قابـل اعتمـادی برای اندازه‌گیری کموکاین‌های درونزاد ویژه بافت قلـب نیست(٤٢ و٤١،٢٧). به هر حال این نتایج نشـان داد کـه بـه نظـر مـی‌رسـد، تحرطیـک تمرینـی مطلـوب موجـب افـزایش میـزان سـلول‌هـای پیشـرو بنیـادی ناشـی از فراخوان کننده‌های آنها هم‌چـون SDF-1α، گیرنـده آن و C-KIT در شـدت‌هـا و تکرارهـای متوسـط تـا شـدید و ورزش‌هایی که تحمل وزن دارند صورت می‌گیرد.

از آنجا که کموکاین ذکر شده هـم‌چـون سـایر عوامل پیام‌رسان نیازمند اتصال به گیرنده ویـژه خـود یعنی CXCR4 هستند، در این پژوهش گیرنده ذکـر شـده نیز مورد ارزیـابی قـرار گرفـت. بـه طـوری کـه نتـایج بررسی نشان داد که سطوح بـافتی گیرنـده CXCR4 در گـروه تمرینـی در مقایسـه بـا گـروه کنتـرل افـزایش معنـی‌داری داشـت. بررسـی‌هـا نشـان داده اسـت گیرنده‌های کموکاینی متعلق به گیرنده‌هـای متصـل بـه پـروتئین G (GPCR)[1] هسـتند (٤٧ و٤٦). بیـان CXCR4 می‌تواند به وسیله بسـیاری از پیـام‌هـای ثانویـه درون سـلولی همچـون کلسـیم، CAMP[2]، IL2[3]، IL4[4]، IL10،IL15، TGF-1B[5]، FGF[6]، EGF[7]، VEGF[8] افزایش یابد(٥٠ و ٤٩) که پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینـده فاکتورهـا و مسیرهای سیگنالی ذکر شده به طور ویژه در بافت قلب مورد بررسی قرار گیرد.

تحقیق‌های بسـیار زیـادی تأییـد کردنـد محـور SDF-1α/CXCR4 نقـش کلیـدی در بـه راه افتـادن آبشارهای سیگنالی و در نتیجه تنظیم مثبت میوسیت‌ها دارد(٥٢ و ٥١). به عنوان مثال تنگ و همکاران گـزارش کردند که محور SDF/CXCR4 در فراخـوانی درونـزاد و برونزاد سلول‌های بنیادی نقش مهمی را ایفا می‌کنند که در پژوهش حاضر شیوه تمرینی به کارگرفته شـده در افزایش سطوح کموکاین‌های ذکـر شـده در بافـت قلـب تأثیر بالقوه‌ای داشت که بـه طبـع حضـور فاکتورهـای بنیادی درونزاد در بطن چپ قلب را افزایش داد(٥٣).

از جمله مواردی کـه در بیـان محـدودیت‌هـای پژوهش حاضر می‌توان اشاره نمود این است که تمرین ورزشی شدید به دلیـل ایجـاد هایپوکسـی ناشـی از آن موجب به راه افتادن مسیر سیگنالی Hif-1 شود که نقـش مهمـی در ترشـح کموکـاین بـافتی SDF-1a و گیرنـده آن یعنی CXCR4 و فراخوان سلول‌های بنیادی در بازسـازی میوسیت‌های قلبـی شـود و هـم‌چنـین مسـیر سـیگنالی AKT/PKB که در اثر افزایش سطوح کموکـاین ذکـر شـده فعال می‌شود و نقش مهمی را ایفا می‌کند(١٦) کـه امیـد است در پژوهش‌های آینده مورد توجه قرار گیرد.

1- G Protein Coupled Receptor (GPCR)
2- Interlukin 2(IL2)
3-Cyclic adenosine monophosphate(CAMP)
4-Interlukin 4(IL4)
5-Transforming growth factor beta 1(TGF-1β)
6-fibroblast growth factors(FGF)
7-Epidermal growth factor (EGF)
8-Vascular endothelial growth factor (VEGF)

نتیجه گیری

با وجودی که نیاز به پژوهش‌های بیشتری در این حیطه است که با قاطعیت بیشتری نظر داد، از مجموع نتایج چنین بر می آید که اجرای یک دوره کوتاه مدت دو هفته‌ای تمرین‌های تناوبی شدید به شیوه ذکر شده در پژوهش حاضر به عنوان یک نوع پیش آماده‌سازی و محافظت قلبی پیشنهاد می‌شود که خود می‌تواند تحریک لازم را برای افزایش سطوح کموکاین SDF-1a و گیرنده آن یعنی cxcr4 ایجاد کند و به طبع آن فراخوانی سلول‌های بنیادی شود و هم‌چنین موجب سازگاری بطن چپ شود واحتمالا آسیب‌ها و تخریب سلول‌های قلبی از طریق بازسازی آنها کاهش یابد.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر مستخرج از رساله دکتری مصوب دانشگاه خوارزمی تهران بوده که تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه ایران قرارگرفت. نویسندگان مقاله حاضر از تمامی عوامل که به نحوی در پیشرفت پژوهش مذکور همکاری نمودند، قدردانی و تشکر به عمل می‌آورد.

REFERENCES

1.Danise LS, Bo F. Advanced cardiovascular exercise physiology.1th ed. USA: Human kinetics; 2011; 198-201.
2.Kong SW, Bodyak N, Yue P, Liu Z, Brown J, Izumo S, et al. Genetic expression profiles during physiological and pathological cardiac hypertrophy and heart failure in rats. Physiol Genom 2005; 21(1): 34-42.
3.Spaich S, Katus HA, Backs J. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and whiteor rather fifty shades of gray?. Front Physiol 2015; 6: 202-10.
4.Mihl C, Dassen WRM, Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. Neth Heart J 2008; 16(4): 129–33.
5.Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001; 98(18): 10344-9
6.Yu L, Cecil J, Peng SB, Schrementi J, Kovacevic S, Paul D, Su EW, Wang J. Identification and expression of novel isoforms of human stromal cell-derived factor 1 .Gene 2006; 374: 174–9.
7.Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. Blood 1962; 19(6): 702-1465
8.StrokeJing L, Xiquan H, Liying Z, Lili L, Haiqing Z, Menglin L, Qingjie Z. Physical exercise regulates neural stem cells proliferation andmigration via SDF-1/CXCR4 pathway in rats after ischemic stroke. Neuroscience Letters 2014; 578: 203-8.
9.Adachi Y, Imagawa JI, Suzuki Y, Yogo K, Fukazawa M, Kuromaru O, et al. G-CSF treatment increases side population cell infiltration after myocardial infarction in mice. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2004; 36(5): 707-10.
10.Dawn B, Guo Y, Rezazadeh A, Huang Y, Stein A.B, Hunt G, et al. Postinfarct cytokine therapy regenerates cardiac tissue and improves left ventricular function. Circulation Research 2006; 98(8): 1098-105.
11.Bin L, Jian Z, Shaheen1, Cheng LZ. Cardiac Stem Cells and their Regenerative Role on Myocardial Infarction. J Mol Genet Med 2014; 8(4): 1-7.
12.Roccio M, Goumans MJ, Sluijter JP, Doevendans PA. Stem cell sources for cardiac regeneration. Panminerva Med 2008; 50: 19-30.
13.Hassanshahi G, Jafarzadeh A, James Dickson A. Expression of stromal derived factor alpha (SDF-1 alpha) by primary hepatocytes following isolation and heat shock stimulation. Iran J Allergy Asthma Immunol 2008; 7(2): 61-8.
14.Wen Z, Mai Z, Zhang H, Chen Y, Geng D, Zhou S, Wang J. Local activation of cardiac stem cells for post-myocardial infarction cardiac repair. J Cell Mol Med 2012; 16: 2549-63.
15.Wang H, Chen H, Feng B, Wang X, He X, Hu R, et al. Isolation and characterization of a Sca-1 +/CD31 - progenitor cell lineage derived from mouse heart tissue. BMC Biotechnol 2014; 14(1): 75-85.
16.Akhtar S. C-kit positive cardiac stem cells as a potential candidate for heart repair, developments, challenges and future implications. OA Stem Cells 2013; 1(1): 1-7.
17.Bearzi C, Rota M, Hosoda T, Tillmanns J, Nascimbene A, De Angelis A, et al. Human cardiac stem cells. Proc Natl Acad Sci U SA 2007; 104(35): 14068–73.
18.Marc SP. Importance of the SDF-1:CXCR4 Axis in Myocardial Repair. Circulation Research 2009; 104: 1133-5.
19.Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell 2003; 114(6): 763-76.
20.Deb A, Wang S, Skelding KA, Miller D, Simper D, Caplice NM. Bone Marrow–Derived Cardiomyocytes Are Present in Adult Human Heart A Study of Gender-Mismatched Bone Marrow Transplantation Patients. Circulation 2003; 107(9): 1247-9.
21.Harada M, Qin Y, Takano H, Minamino T, Zou Y, Toko H, et al. G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarction by activating the Jak-Stat pathway in cardiomyocytes. Nature Medicine 2005; 11(3): 305-11.
22.Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. Proceedings of the National Academy of Sciences 2001; 98(18): 10344-359.
23.Zhang M, Mal N, kiedrowski M, Chacko M, Askari AT, Popovic ZB, et al. SDF-1 expression by mesenchymal stem cells results in trophic support of cardiac myocytes after myocardial infarction. FASEB J 2007; 21: 3197–207.
24.Zhang G, Nakamura Y, Wang X, Hu Q, Suggs LJ, Zhang J. Controlled release of stromal cell-derived factor-1 alpha in situ increases c-kit cell homing to the infarcted heart. Tissue Eng 2007; 13: 2063–71.
25.Tang YL, Zhu W, Cheng M, Chen L, Zhang J, Sun T, et al. Hypoxic preconditioning enhances the benefit of cardiac progenitor cell therapy for treatment of myocardial infarction by inducing CXCR4 expression. Circ Res 2009; 104: 1209 –16.
26.Sabyasachi S, Sarah W, Ann L, Ashequl M. A six-week home exercise program improves endothelial function and cd34+ circulating progenitor cells in patients with pre-diabetes. J Endocrinol Metab 2015; 5(1-2): 163-71.

27.Frank Z, Alon E, Shlomit RA, SzuYun L, Dan MC. The Effect of Brief Exercise on Circulating CD34 Stem Cells in Early and Late Pubertal Boys. Pediatric Research 2007; 61(4): 491-5.
28. Barry DW, Kohrt WM. Decreases over the course of a year in competitive male cyclists. J Bone Miner Res 2008; 23(4): 484-91.
29.Rahimi M, Shekarforoush SH, Asgari AR, Khoshbaten A, Rajabi H, Bazgir B, Mohammadi MT, Sobhani T, Shakibaee A. The effect of high intensityinterval training on cardioprotection against ischemic- reperfusion injury in wistar rats. Exli Journal 2015; 14: 237-246.
30.Astorino TA, Allen RP, Roberson DW, Jurancich M. Effect of high-intensity interval training on cardiovascular function, VO2max, and muscular force. J Strength Cond Res 2012; 26(1):138-45.
31.Waring CD, Henning BJ, Smith AJ, Nadal -Ginard B, Torella D, Ellison GM. Cardiac adaptations from 4 weeks of intensity- controlled vigorous exercise are lost after a similar period of detraining. Physiol Rep 2015; 3(2): e12302.
32. Ole JK, Per MH, Jan PI, Jan-Bjorn O and et al. moderate vs. high exercise intensity: Differential effects on aerobic fitness, cardio myocyte contractility, and endothelial function. Cardiovascular Research 2005; 67(1): 161-72.
33.Judge S, Jang YM, Smith A, Selman C, Phillips T, Speakman JR, et al. Exercise by lifelong voluntary wheel running reduces subsarcolemmal and interfibrillar mitochondrial hydrogen peroxide production in the heart. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005; 289(1): 1564-72.
34.Vernon W. Dolin S, Kelvin E. Jone S, Robinder S, Mark H, et al. Improvements in skeletal muscle strength and cardiac function induced by resveratrol during exercise training contribute to enhanced exercise performance in rats. The Journal of Physiology 2012; 590(11): 2783–99.
35.Hazell TJ, MacPherson REK, Gravelle BMR, Lemon PWR. Sprint Interval Training Bouts Enhance Both Aerobic and Anaerobic Performance. European Journal of Applied Physiology 2010; 110(1): 153–60.
36.Sillanpää E, Häkkinen A, Laaksonen D, Karavirta L, Kraemer W, Häkkinen K. Serum basal hormone concentrations, nutrition and physical fitness during strength and/or endurance training in 39–64-year-old women. Int J Sports Med 2010; 31(02): 110-7.
37.Ellison GM, Vicinanza C, Mendicino I, Sacco W, Purushothaman S, Indolfi C, et al. Exercise-induced cardiac stem cell activation and ensuing myocyte hyperplasia contribute to left ventricular remodeling. Proc Physiol Soc 2008; 11(1): C17.
38.Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, Finato N, Beltrami CA, Nadal-Ginard B, et al. Chimerism of the transplanted heart. New England Journal of Medicine 2002; 346(1): 5-15.
39.Xiao J, Tianzhao XU, Jin LI, Dongcao LV, Ping C, Qiulian Z, et al. Exercise-induced physiological hypertrophy initiates activation of cardiac progenitor cells. Int J Clin Exp Pathol 2014; 7(2): 663-9.
40.Azamianjazi A, Abdi H, Shamsaei N, Khaksari M. Combination of atorvastatin–endurance training has positive effect on apoptosis and protein expression of sdf-1α/cxcr4 axis after myocardial infarction in rat's heart tissue. International Journal of Health Studies 2017; 3(2): 10-14.
41.Grace MN, Jacob MA, Lucy JM, Naiman AK, Hannah DH, Jeffrey AW, et al. Effects of endurance exercise training on inflammatory circulating progenitor cell content in lean and obese adults. The Journal of Physiolog 2018; 13(1): 1-12.
42.Andrew JB, Yerem Y, Henry S, Joy H, Jianqin Y, Rich SD, et al. Myocardial production and release of MCP-1 and SDF-1 following myocardial infarction: differences between mice and man. Journal of Translational Medicine 2011; 9(150): 1-8.
43.Wardyn GG, Rennard SI, Brusnahan SK, McGuire TR, Carlson ML, Smith LM, et al. Effects of exercise on hematological parameters, circulating side population cells, and cytokines. Experimental Hematology 2008; 36(2): 216-23.
44.Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Kränkel N, et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes Results of 3 randomized studies. Circulation 2005; 111(25): 3391-9.
45.Thijssen DH, Vos JB, Verseyden C, Van Zonneveld AJ, Smits P, Sweep FC, et al. Haematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells in healthy men: effect of aging and training. Aging Cell 2006; 5(6): 495-503.
46.Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, Hebert CA, Horuk R, Matsushima K, Miller LH, Oppenheim JJ, Power CA, International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors, Pharmacol Rev 2000; 52(1): 145–76.
47.Balkwill F. Cancer and the chemokine network, Nat. Rev Cancer 2004; 4(7): 540–50.
48.Cristillo AD, Highbarger HC, Dewar RL, Dimitrov DS, Golding H, Bierer BE. Up-regulation of HIV coreceptor CXCR4 expression in human T lymphocytes is mediated in part by a cAMP-responsive element. FASEB J 2002; 16 (3): 354–64.
49.Jourdan P, Vendrell JP, Huguet MF, Segondy M, Bousquet J, Pene J, et al. Cytokines and cell surface molecules independently induce CXCR4 expression on CD4+ CCR7+ human memory Tcells. J Immunol 2000; 165 (2): 716–24.

50.Wang J, Guan E, Roderiquez G, Calvert V, Alvarez R, Norcross MA. Role of tyrosine phosphorylation in ligand-independent sequestration of CXCR4 in human primary monocytes–macrophages. J Biol Chem 2001; 276(52): 49236–43.
51.Askari A, Unzek S, Popovic ZB, Goldman CK, Forudi F, kiedrowski M, et al. Effect of stromal-cell-derived factor-1 on stem cell homing and tissue regeneration in ischemic cardiomyopathy. Lancet 2003; 362: 697–703.
52.Deglurkar I, Mal N, Mills WR, Popovic ZB, McCarthy P, Blackstone EH, et al. Mechanical and electrical effects of cell-based gene therapy for ischemic cardiomyopathy are independent. Hum Gene Ther 2006; 17: 1144 –51.
53.Tang YL, Zhu W, Cheng M, Chen L, Zhang J, Sun T, et al. Hypoxic preconditioning enhances the benefit of cardiac progenitor cell therapy for treatment of myocardial infarction by inducing CXCR4 expression. Circ Res 2009; 4(2): 104-120.

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

The Effect of two Weeks of Severe Periodic Training on SDF-1α Protein, its Receptor (CXCR4) and C-Kit in the Heart of Male Rats

Rajabi H[1], Nasirinezhad F2, Bapiran M[1*], Ramezani F[2]

[1]Department of Physical Education, Kharazmi University, Tehran, Iran, [2]Department of Physiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 22 April 2018 Accepted: 21 July 2018

Abstract

Background & Aim: Exercise training increases the levels of stem cells and recalling cells of these cells in order to rebuild and proliferate the cells of the heart. However, the effect of a short period of intense exercise has not been determined. The aim of this study was to determine the effect of two weeks of severe routine training on SDF-1α, its receptor (CXCR4) and C-Kit in the rat heart tissue.

Methods: This experimental study was performed on 10 male Wistar 8 weeks old (234.5 ± 8.7 g) in both control and exercise groups. The experimental group performed two weeks of severe periodic training in four parts. The first part consisted of three days of exercise, two sessions a day, and each session included 4 severe 2 minute movements and 3 slow 2-minute alternations between two severe periods. The second part also: The two days of the training were similar to the first part, with the difference that the severity of the frequencies increased sharply. The third part was a three-day training with a more frequent and intense second part. Finally, the fourth part was more frequent than the third one with the same severity of the second part. 48 hours after the last training session, the mice bleached, and after surgery, the heart tissue was removed and quickly faded. The concentrations of SDF-1α, cxcr4 and C-Kit proteins were measured by western blot method. Data were analyzed by independent t-test.

Results: Independent t-test analysis showed that the SDF-1α protein concentration of the training group was significantly higher than the control group ($p < 0.038$), as well as the concentration of CXCR4 protein in the training group compared to the control group ($p < 0.002$) There was a significant increase in C-Kit protein content in the heart tissue of the training group compared to the control group ($p < 0.023$) , ($p \geq 0.05$).

Conclusion: It seems that even a short period of intense periodic exercises can lead to the formation of new myocytes by stimulating the recalling factors of stem cells.

Key words: Severe periodic training, SDF-1α, C-kit, CXCR4

[*]**Corresponding author**: **Bapiran M,** Department of Physical Education, Kharazmi University, Tehran, Iran
Email: mohssenbapiran@gmail.com

Please cite this article as follows: Rajabi H, Nasirinezhad F, Bapiran M, Ramezani F. The Effect of two Weeks of Severe Periodic Training on SDF-1α Protein, its Receptor (CXCR4) and C-Kit in the Heart of Male Rats. Armaghane-danesh, 2018; 23(3): 317-333