پژوهش‌نامهٔ فیزیولوژی ورزشی کاربردی سال پانزدهم/شماره بیست و نهم/بهار و تابستان ۱۳۹۸

دریافت: ۹۷/۳/۲۳ پذیرش: ۹۷/۵/۸ ص ص: ۸۷-۷۳

اثر دو هفته تمرین تناوبی شدید بر G-CSF، G-CSFR و C-Kit در بافت قلب موشهای صحرایی نر

دکتر حمید رجبی[۱]، رضا غنیمتی[۲]، دکتر فریناز نصیری نژاد[۳]، دکتر فاطمه رمضانی[۴]

چکیده

سابقه و هدف: تمرین تناوبی شدید به عنوان یک روش تمرینی جدید از طریق مسیرهای مختلف می تواند موجب هایپرتروفی فیزیوژیک قلب و محافظت قلبی شود. از اینرو هدف از پژوهش حاضر تعیین اثر دو هفته تمرین تناوبی شدید برG-CSF، G-CSFR و C-Kit در بافت قلب موشهای صحرایی نر بود.

مواد و روش ها: بر این اساس ۱۰ سر موش ۸ هفته ای نر با نژاد ویستار (با میانگین وزنی ۲۳۴/۷۵+۸/۷ گرم) در دو گروه کنترل و تمرین تقسیم شدند. فعالیت گروه تمرینی از چهار بخش شامل: بخش اول سه روز تمرین هر روز دو جلسه و هر جلسه شامل ۴ تناوب شدید دو دقیقه ی با سرعت ۳۵ تا ۴۰ متر بر دقیقه و ۳ تناوب آهسته ۲ دقیقه ای با سرعت ۲۵ تا ۳۰ متر بر دقیقه بین دو تناوب شدید بود. بخش دوم: دو روز تمرین مانند بخش اول از نظر تعداد تناوب ها بود اما با این تفاوت که شدت تناوب های شدید به ۴۰ تا ۴۵ متر بر دقیقه و تناوب های آهسته به ۲۸ تا ۳۲ متر بر دقیقه رسید. بخش سوم نیز شامل سه روز تمرینی بود. تعداد تناوب ها در این بخش به ۵ تناوب شدید و ۴ تناوب آهسته با شدت بخش دوم انجام شد. بخش چهارم شامل دو روز تمرینی همانند بخش سوم اما با این تفاوت که تعداد تناوب های شدید و آهسته یک تناوب افزایش یافت. پروتئین های G-CSF، G-CSFR و C-Kit با روش وسترن بلات در بافت قلب اندازه‌گیری شدند.

نتایج: آزمون t مستقل نشان داد که مقادیر G-CSF و C-Kit در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری داشت($P\leq ۰/۰۵$). اما در مقادیر G-CSFR تفاوتی معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه گیری: تمرینات ورزشی تناوبی شدید حتی در دوره کوتاه مدت با افزایش سطح G-CSF و C-Kit می تواند تشکیل میوسیت‌های جدید را تحریک کند و از این طریق مسیر هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب و سازو و کار محافظتی قلب را در برابر آسیب های احتمالی فعال کند.

کلمات کلیدی: تمرینات تناوبی شدید، هایپرتروفی فیزیولوژیک، G-CSF، سازگاری قلبی، C-Kit، محافظت قلبی

۱ استاد دانشکده علوم ورزشی دانشگاه خوارزمی، کرج، البرز، ایران، نویسنده مسئول hrajabi@khu.ac.ir

۲ دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی دانشگاه خوارزمی، کرج، البرز، ایران

۳ استاد گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴ استادیار مرکز مطالعات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

مقدمه

توانایی افراد در انجام فعالیت های ورزشی به کارایی و عملکرد دستگاههای مختلف بدن از جمله دستگاه قلبی – عروقی بستگی دارد. با تمرینات ورزشی منظم قلب دچار تغییراتی می شود که چنین تغییراتی را پدیده سازگاری قلب در پاسخ به تمرینات ورزشی یا تغییرات فیزیولوژیک می نامند که با تغییر ساختار قلب ناشی از عوامل عصبی– هورمونی و یا فشار خون متفاوت است(۲،۱). به هر حال در پاسخ به تمرین ورزشی، تغییرات ساختاری و عملکردی بطن چپ نسبت به سایر بخش های قلب بیشتر است (۳–۵).

علاوه بر تغییرات ساختاری قلب (ضخامت دیواره بطن ها و اندازه حفره ها) در نتیجه فعالیت بدنی، تغییرات سلولی زیادی نیز در میوسیت ها ایجاد می شود. در حقیقت پژوهشگران بر این باورند که فعالیت بدنی ابتدا باعث تغییرات و سازگاریهای سلولی در میوسیت ها می شود و این تغییرات سلولی موجب سازگاریهای ساختاری و عملکردی قلب می گردد. این سازگاریهای سلولی از طریق فشار مکانیکی ناشی از انقباض و افزایش جریان خون و بازگشت وریدی و همچنین افزایش سطح هورمون های بدن مانند کاتکولامین ها و IGF-1 و انواع سایتوکاین ها و هایپوکسی در حین فعالیت ورزشی صورت می گیرد. هر یک از این محرک های ناشی از فعالیت می تواند با راه اندازی آبشار ها و مسیر های سیگنالینگ، نقش خود را در هایپرتروفی قلبی ایفا کند (۷،۶)، همچنین امروزه رویکردهای متعددی برای دستیابی به محافظت قلبی[1] در برابر آسیب انفارکتوس احتمالی شناسایی و بررسی شده اند. این راهبردها شامل فعالیت ورزشی، پیش آماده سازی[2] ایسکمی، پس آماده سازی[3] ایسکمی، استرس گرمایی[4]، استرس اکسیداتیو و مداخلات دارویی معین هستند (۸). با این حال، مطالعات متعدد چنین نتیجه گیری کرده اند که تنها راهبرد عملی و قابل تحمل برای دستیابی به محافظت قلبی در برابر آسیب قلبی ناشی از سکته، دوره های منظم فعالیت ورزشی می باشد (۱۰،۹)

یکی از مسیر های سلولی جدید که موجب هایپرتروفی فیزیولوژیک و افزایش عملکرد قلب و همچنین محافظت قلبی در برابر آسیب احتمالی می شود فاکتور های فراخوانی کننده سلول های بنیادی مانند G-CSF[5]، SDF[6] و همچنین خود سلول های بنیادی می باشند. در شرایط طبیعی، سطوح G-CSF و سلول های بنیادی در بدن بسیار ناچیز است (۱۲،۱۱)، اما نشان داده شده است که در شرایط فیزیولوژیک مختلف مثل فعالیت ورزشی و ایسکمی ناشی از ارتفاع و همچنین شرایط پاتولوژیک (مثل انواع بیماری ها) غلظت این فاکتورها تغییر می‌کند (۱۴،۱۳). بنابراین احتمالاً هر عاملی که بتواند بر رهاسازی G-CSF درونزاد یا برونزاد و فاکتورهای بنیادی تاثیر داشته باشد، ممکن است در فرآیند تغییر ساختاری، عملکردی و محافظت قلبی و بافت های دیگر تاثیر بگذارد. زمانی که G-CSF با گیرنده خود یعنی G-CSFR که در سلول های مغز استخوان یافت می شوند، متصل شود باعث رهایش و مهاجرت سلول های بنیادی در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک می شود و این سلول ها توانایی تمایز به انواع سلول های بدن را دارند. از طرفی اتصال G-CSF به گیرنده خود در سلول های مختلف دیگر نیز باعث ایجاد مسیرهای سیگنالینگ شده که در نتیجه موجب رشد سلول، محافظت و ترمیم آن در برابر آسیب های احتمالی می شود(۱۵).

1 cardioprotection
2 preconditioning
3 postcondition
4 heat stress
5 Granulocyte colony-stimulating factor
6 Stromal cell-derived factor

همچنین یکی دیگر از عوامل تاثیر گذار بر فراخوانی سلول های بنیادی C-kit[1] است که به عنوان یکی از مارکر های سلول بنیادی شناخته می شود(۱۶). C-kit یک گیرنده کینازی است که در سطح انواع سلول بنیادی وجود دارد، و برای تکثیر، بقا و مهاجرت این سلول ها لازم است (۱۷). همچنین این گیرنده پروتئینی در بیشتر سلول ها از جمله میوسیت های قلبی وجود دارد که از طریق فعال شدن آن در رشد و توسعه سلول نقش دارد، این گیرنده به موجب اتصال SCF[2] به ان که از طریق انواع سلولها آزاد می شود فسفریله شده که در نتیجه باعث مهاجرت انواع سلول بنیادی به بافت هدف و یا فعال شدن آن در سطح سلول ها می شود(۱۸). همایی و همکاران (۱۳۹۵) بیان کردند که شدت تمرین می تواند در بیان ژن C-kit در قلب موش تاثیر گذار باشد و این تاثیر رابطه مستقیم دارد(۱۹). همچنین پاسخ پذیری سلول های بنیادی بگونه ای است که حتی یک جلسه فعالیت ورزشی با شدت موثر باعث افزایش مقدار سلول‌های بنیادی در گردش خون محیطی می شود (۲۰-۲۲). به نظر می رسد، این پاسخ‌های حاد احتمالاً ناشی از تغییرات سایتوکاین‌هایی از قبیل IL-6، G-CSF و SCF فاکتورهای رشدی و پارامتر های دیگری مثلFlt3، SDF[3] بوده باشد (۱۴،۱۵). بنابراین افزایش بیان C-kit می تواند ناشی از فراخوانی سلول های بنیادی باشد که این سلول ها از طریق فراخوانی کننده های مختلفی به خصوص G-CSF فراخوانی می شوند.

در همین راستا دی لیسیو و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کرده‌اند که ۸ هفته تمرین استقامتی تداومی باعث افزایش تکثیر سلول بنیادی می‌شود و دلیل آن را به افزایش حاد G-CSF و IL6 پس از هر وهله فعالیت نسبت دادند. (۲۲). همچنین بیکر و همکاران (۲۰۱۱) افزایش مداوم G-CSF عضلات اسکلتی را در اثر ۱۰ هفته تمرین استقامتی نشان دادند و بیان کردند که این افزایش با زیاد شدن سایتوکاین‌های سرم افراد تمرین کرده مرتبط است (۲۳). همچنین کولین و همکاران(۲۰۰۲) نشان داده اند که هایپوکسی نیز می تواند بیان پروتئین های C-kit و G-CSF را افزایش دهد، بنابراین فعالیت ورزشی به خصوص تمرینات تناوبی شدید احتمالا با ایجاد هایپوکسی بیشتر نسبت به انواع تمرینات ورزشی در بافت های مختلف بدن و همچنین افزایش انواع سایتوکان ها در هر جلسه تمرین بتواند نقش تاثیر گذارتری در رهایش فاکتورهای فراخوانی کننده سلول های بنیادی و در نتیجه رهایش خود سلولهای بنیادی داشته باشد(۲۴). کوروگر و همکاران (۲۰۱۵) بیان کردند که یک جلسه تمرین مقاومتی، استنریک و کانسنتریک استقامتی نیز موجب افزایش سطح G-CSF می شود و این افزایش موجب فراخوانی سلول های بنیادی به عضلات اسکلتی آسیب دیده می شود، همچنین این گروه تحقیقی فراخوانی این سلول ها را با افزایش فاکتورهای آسیب سلولی مرتبط دانستند (۲۵). به تازگی نادیا و همکاران (۲۰۱۸) در تحقیق خود نشان دادند که یک جلسه فعالیت با شدت متوسط موجب افزایش سطح G-CSF سرمی افراد تمرین کرده می شود و همین افزایش فراخوانی سلول های بنیادی از مغز استخوان را تحریک می کند (۲۶).

در مجموع تعداد مطالعاتی که اثر سازگاری با تمرین را بر مقدار G-CSF و سلول های بنیادی بررسی کرده اند محدود است و همین تعداد اندک نیز نتایج متناقضی را نشان داده اند. از طرفی نقش محافظتی در زمان آسیب های حاد و سازگار سازی تمرینات تناوبی شدید[4] به دلیل ایجاد هایپوکسی بیشتر نسبت به سایر تمرینات پذیرفته شده است همچنین انجام این نوع تمرینات در زمان کمتر نتایج قابل توجه تری را نشان می دهد. تحقیقات مختلفی از جمله رحیمی و همکاران(۲۰۱۵) بیان کرده اند که یک هفته تمرینات ورزشی نیز موجب سازگاریهای محافظتی

1 tyrosine-protein kinase Kit
2 stem cell Factor
3 fms like tyrosine kinase 3
4 intensity interval training

قلبی می شود و بیان کرده اند که این نوع سازگاریها مستقل از دوره تمرینی است (۲۷). بنابراین با توجه به نتایج متناقض تحقیقات مختلف و توجه بیشتر محققین به سازگاری های تمرینات تناوبی شدید این تحقیق طراحی شد تا اثر تمرین تناوبی شدید در یک دوره کوتاه را بر سطوح بافتی G-CSF و گیرنده آن و پروتئین C-kit را در قلب موش های صحرایی بررسی کند.

روش شناسی

در این تحقیق ۲۰ سر موش صحرایی نر ۸ هفته ای با میانگین وزنی ۲۳۴/۷۵+۸/۷ گرم از مرکز علوم حیوانات آزمایشگاهی انیستیتو پاستور ایران، تهیه شدند و پس از انتقال به مرکز مطالعات تجربی دانشگاه ایران در محیطی با دمای ۲+۲۲ درجه سانتی گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۵+۵۰ درصد با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه ی رت نگهداری شدند. با توجه به اینکه تعدادی از موش ها در این تحقیق نتوانستند پروتکل تمرینی را کامل به اتمام برسانند از تحقیق کنار گذاشته شدند، موش ها به دو گروه تمرین تناوبی شدید (n=۵) و گروه کنترل (n=۵) تقسیم شدند.

کلیه مراحل نگهداری و بافت برداری طبق موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مورد تایید کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام گرفت. برنامه تمرین با توجه به اینکه آثار مفید تمرینات تناوبی خیلی شدید بر رگزایی، بیوژنز میتوکندریایی و سایر سازگاری های معمول ورزشی مشخص شده است، در تحقیق حاضر از این نوع تمرین استفاده شده است. این شیوه تمرینـی احتمالاً بـه دلیل وجود تناوب ها آثار متفاوتی نسبت بـه سایرتمرینات ورزشی دارد. از سویی، برنامه های تمرینات تناوبی شدید نیازهای متابولیکی عضلات بدن را تا حد فوق‌العاده‌ای افزایش می‌دهد. در همین راستا افزایش مقادیر Pi[1]، کلسیم و هورمون‌های استرسی و سایر هورمون ها و به راه افتادن بسیاری از مسیرهای سیگنالی متعدد بعد از برنامه های ورزشی خیلی شدید گزارش شده است (۲۸). گروه تمرینی در این تحقیق برای آشنا سازی با فعالیت ورزشی و دستگاه نوارگردان ۳ جلسه با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه (تقریبا معادل ۵۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی (۲۹) تمرین کردند(دوره آشنا سازی). بعد از یک روز استراحت پروتکل دو هفته ای همانند جدول ۱ که شامل چهار بخش بود، اجرا شد. بخش اول شامل سه روز تمرین هر روز دو جلسه و هر جلسه شامل ۴ تناوب دو دقیقه ی با سرعت ۳۵ تا ۴۰ متر بر دقیقه (تقریباً معادل $۹۵-۸۵٪ vo_{2max}$) و ۳ تناوب آهسته ۲ دقیقه ای با سرعت ۲۵ تا ۳۰ متر بر دقیقه (تقریباً معادل $۷۰-۶۰٪ vo_{2max}$) بین دو تناوب شدید فعالیت بود. بخش دوم: دو روز تمرین مانند بخش اول از نظر تعداد تناوب ها بود اما با این تفاوت که شدت تناوب های شدید به ۴۰ تا ۴۵ متر بر دقیقه (تقریباً معادل $۱۰۰-۹۵٪ vo_{2max}$) و تناوب های آهسته با ۲۸ تا ۳۲ متر بر دقیقه (تقریباً معادل $۷۵-۶۵٪ vo_{2max}$) رسید. بخش سوم نیز شامل سه روز تمرینی بود. تعداد تناوب ها در این بخش به ۵ تناوب شدید و ۴ تناوب آهسته با شدت بخش دوم انجام شد. بخش چهارم شامل دو روز تمرینی همانند بخش سوم اما با این تفاوت که تعداد تناوب های شدید و آهسته یک تناوب افزایش یافت (۶ تناوب شدید و ۵ تناوب آهسته) انجام شد. این برنامه تمرینی از تحقیق شمسایی و همکاران (۲۰۱۵) با کمی تغییر گرفته شده است که اثر بخشی آن بر سازگاری ها به تایید رسیده است(۳۰).

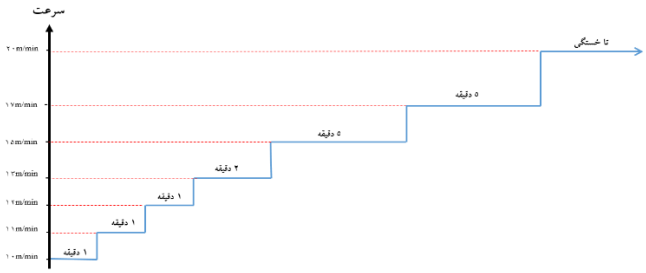
1 inorganic phosphate

جدول ۱. پروتکل تمرین تناوبی شدید

گروه	متغیر	واحد	هفته اول		هفته دوم		تعداد جلسات
			بخش اول	بخش دوم	بخش سوم	بخش چهارم	
			سه روز	دو روز	سه روز	دو روز	
			دو جلسه در روز				
اینتروال شدید ۹۰-۸۵ درصد VO2max	حداکثر سرعت	متر بر دقیقه	شدید: ۳۷ آهسته: ۲۶	شدید: ۴۲ آهسته: ۳۳	شدید: ۴۲ آهسته:۳۳	شدید: ۴۲	
	شیب	درجه	۰	۰	۰	۰	
	مدت	دقیقه	۱۴	۱۴	۱۸	۲۲	**۲۰**
	شدت	تناوب	۴ ست شدید ۳ ست آهسته	۴ ست شدید ۳ ست آهسته	۵ ست شدید ۴ ست شدید	۶ ست شدید ۵ ست آهسته	
	مسافت طی شده در هر جلسه	متر	۴۵۲	۵۲۸	۶۸۴	۸۳۴	
	مسافت طی شده در هر بخش	متر	۲۷۱۲	۲۱۱۲	۴۱۰۴	۳۳۳۶	

اندازه گیری ظرفیت استقامتی

برای اطمینان از اثر بخشی تمرین ورزشی آزمون حداکثر ظرفیت عملکرد استقامتی در ابتدا و انتها اندازه گیری شد. زمان رسیدن به واماندگی از طریق شوک ملایم مشخص شد. هر گاه رت ها در مدت ۳۰ ثانیه دو بار به دستگاه شوک در انتهای نوار گردان برخورد کردند یا بازتاب برگشت و ایستادن قائم بر روی پا را نشان دادند وامانده تلقی شدند (۳۱). پروتکل آزمون شامل گرم کردن تدریجی با شدت ۱۵ تا ۲۵ متر بر دقیقه به مدت ۵ دقیقه بود. سپس در مرحلهٔ دوم سرعت و زمان فعالیت مانند شکل ۱ تا زمان خستگی ادامه پیدا کرد (۳۲).



شکل ۱. شماتیکی از مراحل تمرین وامانده ساز

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از ماده بیهوشی کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن) بی هوش شدند و پس از اطمینان از بی هوشی کامل، حیوان تشریح و بافت قلب آنها پس از جداسازی به سرعت با نیتروژن مایع منجمد شد و در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد در فریزر نگهداری شد.

پروتئین های G-CSF و G-CSFR (CD114) و C-kit قلبی با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن بلات اندازه گیری شد، بدین صورت که ۱۰۰ میلی گرم از بافت بطن چپ به مدت ۳۰ دقیقه در بافر لیز کننده RIPA[1] قرار داده شد، سپس بافت قلب با استفاده از دستگاه هموژنایزر لیز شد. محلول به دست آمده به مدت نیم ساعت درون یخ نگهداری شد و بعد از آن به مدت ۲۰ دقیقه با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ در دمای ۴ درجه سانتی گراد با سرعت ۱۲۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شد. مایع شفاف رویی جدا شده و در فریزر ۸۰- درجه تا زمان لازم نگه داری شد. آزمون وسترن بلات بر اساس پروتکل مشخص انجام گرفت (۲۴). ابتدا، ارزیابی برادفورد و نانودراپ برای تعیین غلظت پروتئین ها بکار رفت. سپس نمونه های پروتئینی تهیه شده، با بافر نمونه (۱۰ میلی لیتر Tris(PH=6.8)، ۱۲/۵ میلی لیتر Glycerol، ۲/۵ میلی لیتر β -mercapto ethanol، ۰/۰۱ گرم Bromo phenol Blue، ۲۵ میلی لیتر (SDS(10%) به نسبت برابر ترکیب شده و در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد به مدت ۷ دقیقه جوشانده شدند. در ادامه محلول بدست آمده در معرض SDS-page ۱۲/۵ ٪ قرار داده شد و پروتئین ها به غشای نیتروسلولوزی انتقال داده شدند. در ادامه از طریق آنتی بادی های اختصاصی G-CSF (England, biorbyt, orb10702) و G-CSFR (England, biorbyt, orb13429) مقادیر این پروتئین ها شناسایی شد. در نهایت با کیت ECL فیلم عکاسی از باند های پروتئینی تهیه شد و تحلیل چگالی باند ها با نرم افزار image j انجام شد. از آنجا که β-actin جزء پروتئین هایی است که میزان بیان آن در سلول ثابت است (۳۲). از آنتی بادی این پروتئین برای حذف خطای لود کردن مقادیر مساوی پروتئین در چاهک ها استفاده شد.

از آزمون شاپیرو–ویلک برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده ها و از آزمون تی مستقل در سطح ۰/۰۵ برای تحلیل داده ها و از همبستگی پیرسون جهت بررسی ارتباط داده ها با یکدیگر استفاده شد. محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و رسم نمودارها با نرم افزار اکسل انجام گرفت.

یافته ها

ظرفیت استقامتی:

نتایج این تحقیق نشان داد که دوره دو هفته ای تمرین تناوبی شدید موجب افزایش معنی دار (P=۰/۰۰۱) ظرفیت استقامتی موش های نر با توجه به مسافت طی شده و زمان فعالیت شد (جدول ۲).

بیان پروتئین:

تجزیه و تحلیل نتایج وسترن بلات نشان داد که بیان G-CSF در گروه تمرین در مقایسه با بیان آن در قلب های گروه کنترل، افزایش یافته است (شکل الف۲). در شکل ب۲ نیز که نتیجه وسترن بلات را بصورت کمی نشان می دهد مقدار G-CSF پس از تمرینات تناوبی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری (P=۰/۰۰۱) نشان داد . مقدار بیان G-CSFR نیز در دو گروه تمرین و کنترل با استفاده از تکنیک وسترن بلات بررسی شد. نتیجه در شکل ج۲ نشان میدهد که در بین دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده نشد. در شکل د۲ همین نتیجه به صورت کمی قابل مشاهده است (P=۰/۶۴۵) (جدول ۳).

طبق شکل و ۲ مقدار پروتئنین C-Kit، در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری (P=۰/۰۰۱) را نشان داد. نتایج کمی نیز در شکل هـ۲ قابل مشاهده است.

1 Radio immunoprecipitation assay buffer

جدول ۲: میزان مسافت و زمان دویده شده قبل و بعد از دو هفته تمرین تناوبی شدید در دو گروه کنترل و تمرین

گروه	متغیر	قبل از تمرینات	بعد از تمرینات
کنترل	مسافت طی شده(متر)	۷۳۵	۹۴۵
	زمان دویده شده(دقیقه)	۴۱/۰۵	۴۸/۹۵
تمرین	مسافت طی شده(متر)	۷۶۰	۳۴۰۰
	زمان دویده شده(دقیقه)	۴۱/۸۶	۱۸۲/۷۵

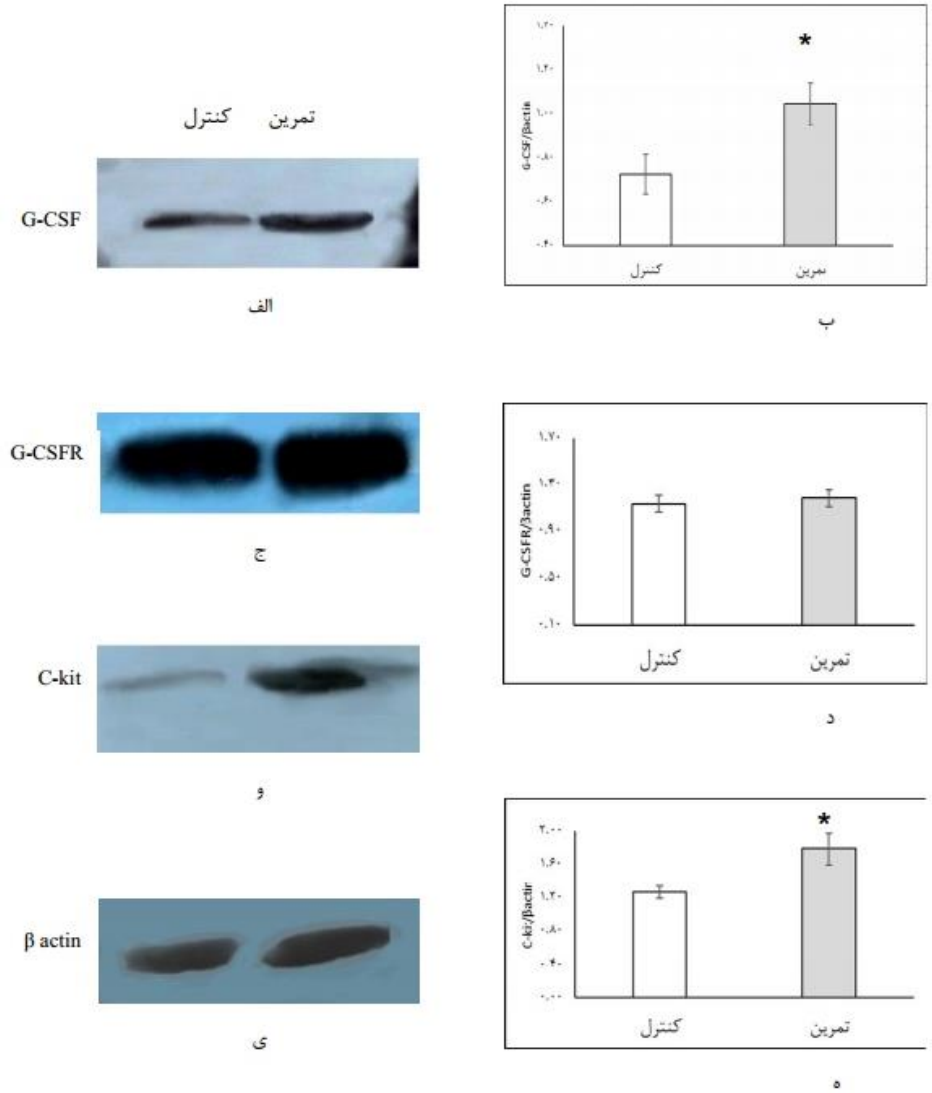
جدول ۳. نتایج آنالیز آماری تی مستقل مربوط به متغیرهای تحقیق

متغیر	گروه	تعداد	میانگین	t	sig
ظرفیت استقامتی	کنترل	۵	۹۴۵	−۷۷/۱۹	۰/۰۰۱
	تمرین	۵	۳۴۰۰		
G-CSF	کنترل	۵	۰/۷۳۲	−۵/۴۴	۰/۰۰۱
	تمرین	۵	۱/۰۵۳		
C-Kit	کنترل	۵	۱/۲۶	−۱۵/۵۲	۰/۰۰۱
	تمرین	۵	۱/۷۸		
G-CSFR(CD114)	کنترل	۵	۰/۱۷	−۰/۴۷۸	۰/۶۴۵
	تمرین	۵	۰/۸۵۱		

نتایج همبستگی پیرسون نشان داد که بین تغییرات G-CSF و تغییرات C-kit رابطه مثبت وجود دارد. اما این رابطه معنی دار نبود. از طرفی این نتایج نشان داد که بین تغییرات G-CSF و گیرنده آن رابطه معنی داری وجود ندارد. (جدول ۴)

جدول ۴. نتایج همبستگی بین تغییرات G-CSF و تغییرات C-kit و تغییرات G-CSFR

	تغییرات G-CSFR		**تغییرات** C-kit	
	R	P	R	P
تغییرات G-CSF	۰/۲۶۷	۰/۶۶۵	۰/۷۰۶	۰/۱۸۳



شکل۲: بیان پروتئین های G-CSF، G-CSFR و C-Kit در بافت قلب رت دارای تمرین و رت کنترل

الف) مقادیر G-CSF در دو گروه تمرین و کنترل. **ب)** مقادیر G-CSF/β actin بر روی نمودار نشان داده شده است. علامت * معنی داری در سطح ۰/۰۵ با گروه کنترل است. **ج)** مقادیر G-CSFR در دو گروه تمرین و کنترل. **د)** مقادیر G-CSFR/β actin بر روی نمودار نشان داده شده است. **و)** مقادیر C-Kit در دو گروه تمرین و کنترل. **ه)** مقادیر C-Kit/β actin بر روی نمودار نشان داده شده است. علامت * معنی داری در سطح ۰/۰۵ با گروه کنترل است. **ی)** مقادیر β actin در دو گروه تمرین و کنترل.

بحث و نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که دو هفته تمرین تناوبی شدید افزایش سه برابری ظرفیت استقامتی هم در میزان مسافت طی شده و هم در زمان طی شده در موش ها می شود، که با نتایج تحقیق ویت و همکاران (۲۰۱۰) هازل و همکاران (۲۰۱۰) استورینو و همکاران (۲۰۱۲) که نشان داده بودند که دو هفته تمرین تناوبی شدید موجب افزایش ظرفیت استقامتی می شود مشابه بود (۳۳،۳۲،۲۸).

از جمله عوامل موثر بر افزایش ظرفیت استقامتی می توان به سازگاری های عصبی- عضلانی (کارایی حرکتی)، حجم پلاسما و قلبی- عروقی اشاره کرد که به صورت سلولی و ساختاری ایجاد می شود (۳۴). نتایج پژوهش های مختلف نشان داده است که ابتدا سازگاری های سلولی در قلب صورت می گیرد، و این سازگاریها موجب تغییرات ساختاری و عملکردی در قلب و دیگر بافت ها می شود(۳۴). مطالعات جدید نشان داده است که یکی از مسیر ها در سازگاری های فیزیولوژیک قلب که موجب هایپرتروفی قلبی و محافظت آن در برابر آسیب ها می شود فراخوانی سلول های بنیادی در قلب می باشد. در همین راستا الیسون و همکاران افزایش معنی دار سلول های بنیادی قلب را بر اثر تمرین گزارش کرده بودند (۳۴).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین تناوبی شدید تاثیر معنی داری بر بیان G-CSFR ندارد، نتایج این تحقیق با نتایج تحقیق رایت و همکاران (۲۰۱۵) مشابه بود که بیان کردند فعالیت استنریک شدید بر سطح G-CSFR در عضلات اسکلتی تاثیر معنی دار ندارد (۱۵). اما نتایج تحقیق حاضر نشان داد G-CSF پس از دو هفته فعالیت تناوبی شدید افزایش معنی داری پیدا کرده است. G-CSF یک گلیکوپروتئین است که به وسیله بافت های مختلف، اندتلیوم و ماکروفاژها بر اثر تحریکات فیزیولوژیک ورزشی و یا پاتولوژیک به گردش خون رها می شود و در نتیجه می تواند سطح آن در بافت های مختلف از جمله قلب بر اثر گردش خون محیطی افزایش یابد(۳۵). همچنین نتایج این تحقیق نشان داد که میزان پروتئین C-kit بافت قلب در نتیجه دو هفته تمرین تناوبی شدید افزایش معنی دار دارد. پروتئین C-kit یک گیرنده کینازی است که در سطح سلول های مختلف بدن و انواع سلول های بنیادی ($C\text{-}kit^{++}$ و $sca\text{-}1^{+}$) یافت می شود و به عنوان یکی از مارکرهای سلول بنیادی شناخته می شود. افزایش بیان پروتئین C-kit مهاجرت سلول های بنیادی را با فعال کردن P38 MAPK به انواع بافت ها از جمله قلب تسهیل می کند(۳۶). سلول های بنیادی C-Kit اولین بار در قلب موش ها شناسایی شد. این سلول ها دارای ویژگی هایی از قبیل چند توانی و خود نوسازی هستند و می توانند باعث رشد سلول های قلبی و محافظت در برابر آسیب های احتمالی شود، حتی سلول های C-Kit توانایی قابل توجهی در ترمیم آسیب های قلبی ناشی از سکته قلبی، اختلال مزمن قلب، کاردیومایوپاتی ناشی از دیابت، ایسکمی رپیرفیوژن و بیماریهای مادرزادی قلب دارد. همچنین مشخص شده است که این گیرنده ها به تنهایی می توانند از طریق فعال کردن مسیر Akt و ERK1/2 نیز میوسیت های قلب را در برابر آسیب های مختلف احتمالی محافظت کنند. در زمان آسیب قلبی در بهبود و ترمیم ناحیه آسیب دیده کمک کند و همچنین مسیر های رشد میوسیت های قلبی را نیز فعال کند(۳۷). همایی و همکاران (۱۳۹۵) نشان دادند که با افزایش شدت تمرین میزان بیان ژن C-kit در قلب موش ها افزایش می یابد که با نتایج این تحقیق همسو بود. (۱۹).

سلول های C-Kit از طرق مختلف به قلب مهاجرت کرده یا منابع درونزاد بافتی آن ها فعال می شود. افزایش تعداد این سلول ها به منزله افزایش سطح پروتئین C-kit در بافت های مختلف می باشد. یکی از این مسیر ها،

افزایش سطح G-CSF است(۱۲) بنابراین افزایش سطح G-CSF با افزایش سطح پروتئین C-kit رابطه دارد که در این تحقیق نیز همبستگی این دو با توجه به معنی دار نبودن مناسب گزارش شد. از دلایل معنا دار نبودن می توان به تعداد کم آزمودنی ها اشاره کرد که در معنادار شدن سطح همبستگی تاثیر فراوان دارد. تمرین ورزشی نیز از طریق ایجاد ایسکمی و هایپوکسی های کم در بافت های مختلف بدن و از جمله قلب موجب افزایش سطح G-CSF و دیگر فراخوانی کننده های سلول بنیادی می شود و این افزایش می تواند فراخوانی سلول بنیادی به بافت ایسکمی و هایپوکسی شده را افزایش دهد (۳۸). 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 ۵ برابر افزایش می یابد (۳۴)، همچنین نشان داده شده است که تمرین ورزشی در هفته اول، دوم و سوم میزان C-Kit را در بطن چپ موش بیان می کند 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). بیکر و همکاران افزایش توامان G-CSF و سلول‌های بنیادی عضلات اسکلتی را در اثر تمرین استقامتی نشان دادند. و این افزایش را ناشی از زیاد شدن سایتوکاین‌های سرم افراد تمرین کرده دانستد (۲۳). که نتایج این تحقیق با تحقیق حاضر که اثر تمرینات تناوبی شدید را بر غلظت بافتی G-CSF بررسی کرده است، مشابه بود. بنابراین می توان بیان کرد که علاوه بر بیان پروتئین C-kit در بافت قلب، احتمالا افزایش سطح G-CSF موجب مهاجرت سلول های بنیادی به قلب شده و در نتیجه آن میزان سطح C-kit در بافت قلب افزایش یافته است.

وارینگ و همکاران در سال ۲۰۱۵، نشان دادند که تحریک سلولهای بنیادی قلب با ۴ هفته تمرین کنترل شده شدید افزایش می یابد و ۴ هفته بی تمرینی باعث از بین رفتن این اثر می شود (۳۸). تمرین با شدتهای کنترل شده از طریق افزایش بیان فاکتورهای رشدی بازسازی میوسیت های 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 می دهد که سازگاری فیزیولوژیک قلبی بزرگسالان ترکیبی از هایپرتروفی و هایپرپلازی بافت قلب است؛ و این سازگاریها وابسته به شدت و مدت تمرین است (۳۸). چند مسیر سیگنالینگ، ازجمله IGF-1/AKt/PI3K نیتریک اکساید و غیره برای شرکت در رشد قلبی ناشی از ورزش شناسایی شده اند (۳۹). همچنین به تازگی، گزارش شده است که microRNA-222 برای رشد قلبی ناشی از ورزش مورد نیاز است (۴۰) از طرفی مسیر G-CSF/CD114/AKt و SDF/CXCR4/PI3k نقش مهمی در مهاجرت CSCs ایفا می کند. فسفوریلاسیون AKT فعالیت RAF-1 را که مهار کننده فعالیت ERK را مهار می کند و با تنظیم منفی و فعال شدن ERK موجب مهاجرت سول های بنیادی قلبی می شود(۴۱). G-CSF با فراخوانی MMPs، ماکروفاژها و عوامل پاراکراین مترشحه از سلول های بنیادی روند تجزیه بافت نکروزی و تشکیل گرانول ها را تسریع کنند. از طرفی G-CSF مستقیما با فعال کردن مسیر Akt می تواند موجب رشد و هایپرتروفی قلبی شود(۴۲). بررسی ها نشان داده است که حتی یک جلسه فعالیت ورزشی با شدت موثر باعث افزایش مقدار فراخوانی کننده های سلول‌های بنیادی و حتی خود سلول بنیادی در گردش خون محیطی می شود (۲۱-۲۳). به نظر می رسد، این پاسخ‌های حاد احتمالاً ناشی از تغییرات سایتوکاین‌هایی از قبیل IL-6 و G-CSF و فاکتورهایی رشدی و پارامتر های دیگری مثلFlt3، SDF بوده است (۲۳،۲۲). دی لیسیو و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کرده‌اند که احتمالا افزایش حاد G-CSFو IL-6 پس از هر وهله فعالیت، در طول دوره تمرین باعث می‌شود میزان تکثیر سلول‌های بنیادی زیاد شود (۲۲)

تعدادی از مطالعات در نتیجه‌ی تمرین تغییری در سطوح پایه ی سلول های بنیادی و G-CSF گزارش نکرده اند، احتمالا دلیل عدم تغییر این فاکتورها در این تحقیقات، با نوع و شدت پروتکل ورزشی به کار گرفته شده، مرتبط است زیرا پروتکل ورزشی استفاده شده در برخی از آن ها شامل حرکات خود ساخته و از روی عادت (۴۳)، در برخی راه رفتن ملایم روی تردمیل (۲۲) و یا ورزش های بدون تحمل وزن بوده است (۴۴). در مقابل، تحقیقاتی که افزایش فاکتورهای فراخوانی کننده سلول بنیادی را نشان داده‌اند، پروتکل های ورزشی با شدت بالاتری را بکارگرفته اند. که تحقیق حاضر نیز این نوع پروتکل ها را جهت اثر گذاری طراحی کرد برای مثال در تحقیق ساندری[1] و همکاران زمانی که اندام های تحتانی آزمودنی‌ها در شرایط ایسکمی شدید قرار گرفت و در تحقیق بونسیگنور [2] و همکاران زمانی که تمرینات ماراتون کاران انتخاب گردید، افزایش سلول‌های بنیادی و فاکتور های فراخوانی کننده آنان مشاهده شد(۴۶،۴۵). علاوه بر این نتایج تحقیقات دی لیسیو و همکاران نشان می‌دهد که دویدن اجباری روی تردمیل باعث افزایش سلول‌های پیشرو در موش می شود (۲۲) این داده ها نشان می‌دهد که احتمالا، تحریک تمرینی ایده‌آل برای افزایش مقدار سلول‌های پیشرو در شدت ها و تکرارهای متوسط تا شدید و ورزش هایی که تحمل وزن دارند صورت می گیرد (۲۳). از جمله محدودیت های این پژوهش می توان به شناسایی مسیرهای سیگنالی G-CSF/G-CSFR و C-kit بدنبال تمرین تناوبی شدید اشاره کرد که امید است در پژوهش های اینده مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه گیری:

به نظر می رسد تمرینات با شدت و مدت مناسب می تواند از طریق افزایش سطح G-CSF موجب فراخوانی سلول های بنیادی به قلب شده و از طریق بازسازی و تمایز این سلول ها به میوسیت های جدید موجب هایپرتروفی و هایپرپلازی فیزیولوژی قلب شود.

سپاسگزاری

از تمام افرادی که در این تحقیق به گروه تحقیقی کمک و یاری رساندن کمال تشکر و قدردانی را دارم، همچنین از گروه فیزیولوژی دانشگاه ایران و مرکز تحقیقات فیزیولوژی این دانشگاه صمیم تشکر را دارم.

منابع

1. 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.
2. Mihl C, Dassen WRM, Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. Neth Heart J. 2008, 16(4): 129–133.
3. Zhua SS, Mab JZ, Yong YH, Niu J, Zhang JN. Left ventricular function in physiologic and pathologic hypertrophy in Sprague– Dawley rats. Science & Sports. 2008;23: 299-305.
4. McMullen JR, Jennings JL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2007;34:255-262.
5. Hildick-Smith DJ, Shapiro LM. Echocardiographic differentiation of pathological and physiological left ventricular hypertrophy. Heart 2001;85(6):615–19.

1 Sandri et al
2 Bonsignore et al

6. Adachi Y, Imagawa J-i, 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.
7. Dawn B, Guo Y, Rezazadeh A, Huang Y, Stein AB, Hunt G, et al. Postinfarct cytokine therapy regenerates cardiac tissue and improves left ventricular function. Circulation research. 2006; 98(8): 1098-105.
8. Kavazis A N, Exercise preconditioning of the myocardium. Sports Med 39 (2009) 923-935.
9. Ascensao A, Magalhaes J, Soares J, Ferreira R, Neuparth M J, Marques F, Oliveira P J, Duarte J A, Endurance training limits the functional alterations of heart rat mitochondria submitted to in vitro anoxia–reoxygenation. Int J Cardiol 109 (2006) 169-178.
10. Quindry J, French J, Hamilton K, Lee Y, Mehta J L, Powers S, Exercise training provides cardioprotection against ischemia–reperfusion induced apoptosis in young and old animals. Exp Gerontol 40 (2005) 416- 425.
11. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. New England Journal of Medicine. 2005;353(10):999-1007.
12. Ellison GM, Torella D, Dellegrottaglie S, Perez-Martinez C, de Prado AP, Vicinanza C, et al. Endogenous cardiac stem cell activation by insulin-like growth factor-1/hepatocyte growth factor intracoronary injection fosters survival and regeneration of the infarcted pig heart. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(9):977-86.
13. Morici G, Zangla D, Santoro A, Pelosi E, Petrucci E, Gioia M, et al. Supramaximal exercise mobilizes hematopoietic progenitors and reticulocytes in athletes. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2005;289(5):R1496-R503.
14. 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.
15. Craig Robert Wrig ht, Erin Louise Brown, Paul A. Della Gatta, Ioannis G. Fatouros, Leonidas G. Karagounis. Regulation of Granulocyte Colony Stimulating Factor and Its Receptor in Skeletal Muscle is Dependent Upon the Type of Inflammatory Stimulus. JOURNAL OF INTERFERON & CYTOKINE RESEARCH. 2015; 35(9):710-19.
16. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. Nature. 2004 Apr 8; 428(6983):668-73.
17. Barrios F, Filipponi D, Campolo F, Gori M, Bramucci F, Pellegrini M, Ottolenghi S, Rossi P, Jannini EA, Dolci S J. SOHLH1 and SOHLH2 control Kit expression during postnatal male germ cell development. Cell Sci. 2012. 125(6):1455-64.
18. uarte RF, Frank DA. SCF and G-CSF lead to the synergistic induction of proliferation and gene expression through complementary signaling pathways. Blood. 2000; 96(10):3422-30.
19. Rezaei Sh, Matinhomaee H, Azarbayjani MA, Farzanegi P. The Effect of Intense and Moderate Interval Aerobic Exercise and Curcumin Consumption on the Gene Expression of c-Kit in Stem Cells of Old Rats Heart. Journal of Fasa University of Medical Sciences 7 (2017): 68-76.[persion].

20. 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.
21. Suzuki K, Yamada M, Kurakake S, Okamura N, Yamaya K, Liu Q, et al. Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. European journal of applied physiology. 2000;81(4):281-7.
22. De Lisio M, Parise G. Characterization of the effects of exercise training on hematopoietic stem cell quantity and function. Journal of Applied Physiology. 2012;113(10):1576-84.
23. Baker J, De Lisio M, Parise G. Endurance exercise training promotes medullary hematopoiesis. The FASEB Journal. 2011;25(12):4348-57.
24. Kunlin Jin, Xiao Ou Mao, Yunjuan Sun, Lin Xie, David A. Stem cell factor stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. J Clin Invest. 2002;110(3):311–319.
25. K. Krüger, C. Pilat, M. Schild, N. Lindner, T. Frech, K. Muders, F. C. Mooren. Progenitor cell mobilization after exercise is related to systemic levels of G-CSF and muscle damage. Scand J Med Sci Sports. 2015;25(3):283-91.
26. Nadia H Agha, Forrest L, Baker Hawley E, Kunz Rachel Graff, Rod Azadan,. Vigorous Exercise Mobilizes CD34+ Hematopoietic Stem Cells to Peripheral Blood Via the β2-Adrenergic Receptor. Brain Behav Immun. 2018 ;68:66-75.
27. Rahimi M, Shekarforoush S, Asgari AR, Khoshbaten A, Rajabi H, Bazgir B, et al. The effect of high intensity interval training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in wistar rats. Experimental and Clinical Sciences 2015;14:237-246.
28. Hazell, T.J., MacPherson, R.E.K., Gravelle, B.M.R., Lemon, P.W.R. 2010. 10 or 30-S Sprint Interval Training Bouts Enhance Both Aerobic and Anaerobic Performance. European Journal of Applied Physiology. 110(1):153–60. PMID: 20424855.
29. Bonsignore MR, Morici G, Santoro A, Pagano M, Cascio L, Bonanno A, et al. Circulating hematopoietic progenitor cells in runners. Journal of Applied Physiology. 2002;93(5):1691-7.
30. Aboutaleb, N, Shamsaei, N, Khaksari, M. Erfani, M, Rajabi, H, Nikbakht, F. Pre-ischemic exercise reduces apoptosis in hippocampal CA3 cells after cerebral ischemia by modulation of the Bax/Bcl-2 proteins ratio and prevention of caspase-3 activation. The Journal of Physiological Sciences.2015. 65(5):435-443.
31. Faramoushi M, Amir Sasan R, Sari Sarraf V, Karimi P. Cardiac fibrosis and down regulation of GLUT4 in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by chronic exposures to intermittent altitude. Journal of Cardiovascular and Thoracic Research 2016; 8(1): 26-33.
32. Whyte, L.J., Gill, J.M.R. & Cathcart, A.J., 2010. Effect of 2 weeks of sprint interval training on health-related outcomes in sedentary overweight/obese men. Metabolism: clinical and experimental. 59(10): 1421–8. PMID: 20153487
33. Astorino TA, Allen RP, Roberson DW, Jurancich M. 2012. Effect of high-intensity interval training on cardiovascular function, VO2max, and muscular force. J Strength Cond Res.;26(1):138-45.
34. 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.

35. Thomas J, Liu F, Link DC. "Mechanisms of mobilization of hematopoietic progenitors with granulocyte colony-stimulating factor". Current Opinion in Hematology. 2002. 9 (3): 183–9.
36. Anversa P, Kajstura J, Rota M, Leri A. Regenerating new heart with stem cells. J Clin Invest. 2013 Jan; 123(1):62-70.
37. S Di Siena, R Gimmelli, S L Nori, F Barbagallo, F Campolo, S Dolci, P Rossi, M A Venneri, E Giannetta, D Gianfrilli, L Feigenbaum. Activated c-Kit receptor in the heart promotes cardiac repair and regeneration after injury. Cell Death Dis. 2016. 7(7):2317-25.
38. 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.
39. Lerchenmuller C, Rosenzweig A. Mecha-nisms of exercise-induced cardiac growth. Drug Discov Today2014; 19(7): 1003 –9.
40. Liu X, Xiao J, Zhu H, Wei X, Platt C, Damilano F, et al. miR-222 is necessary for exercise-induced cardiacgrowth and protects against pathological cardiac remodeling. Cell Metab.2015; 21(4):584–95.
41. Dong C, Yanli X, Ke Z, Ying W, Shiying Z, Dong K, et al. Crosstalk between SDF-1/CXCR4 and SDF- 1/CXCR7 in cardiac stem cell migration. Scirep. 2015;5(1):16813.
42. Dong C, Yanli X, Ke Z, Ying W, Shiying Z, Dong K, et al. Crosstalk between SDF-1/CXCR4 and SDF- 1/CXCR7 in cardiac stem cell migration. Scirep. 2015;5(1):16813.
43. Kavazis A N, Exercise preconditioning of the myocardium. Sports Med 39 (2009) 923-935.
44. Ellison GM, Torella D, Dellegrottaglie S, Perez-Martinez C, de Prado AP, Vicinanza C, et al. Endogenous cardiac stem cell activation by insulin-like growth factor-1/hepatocyte growth factor intracoronary injection fosters survival and regeneration of the infarcted pig heart. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(9):977-86.
45. 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.
46. Bonsignore MR, Morici G, Santoro A, Pagano M, Cascio L, Bonanno A, et al. Circulating hematopoietic progenitor cells in runners. Journal of Applied Physiology. 2002;93(5):1691-7.

The Effect of High Intensity Interval Training on the Levels of Myocardial G-CSF, G-CSFR and C-Kit Proteins in Male Rats

Hamid Rajabi[1]*, Reza Ghanimati[1], Farinaz Nasirinejad[2], Fatemeh Ramezani[2]

1 Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Kharazmi, Alborz, Iran
2 Physiology Research Center, Department of Physiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
*Corresponding author: hrajabi@khu.ac.ir

Abstract
Background & Purpose: High intensity training as a new training method can cause physiological cardiac hypertrophy and cardio protection by different pathway. Therefore, the aim of this study was to determine the effect of two weeks of high intensity training on G-CSF, G-CSFR (CD114) and C-kit proteins in the myocardial of male rats. **Methodology**: 10 male Wistar rats (weight 23.75 ± 8.7 gr) were divided into two groups of control and training. The training group performed two weeks of high intensity training in four parts. First part included three days and every day were two training sessions and every session were 4 repetition two-minutes with speed of 35-40 m/min and three slow repetition were with speed of 25-30 m/min between two intense repetitions. Second part: two days training similar the first part in the repetitions number, but with the difference that intensity repetition increased to 40-45 m/min and slow repetition to 28-32 m/min. The third part included three days of training; the number of repetitions in this session was made up to 5-intensity repetition and 4 slow repetition with intensity of the second part. The fourth part included of two days of training, similar to the third part, but with the difference that number intensity and slow repetitions, one repetition increased. G-CSF, G-CSFR and C-Kit proteins were measured by western blot method. **Results**: Independent t-test showed that there was a significant increase in G-CSF and C-Kit in the training group ($P \geq 0.05$). But, not significant difference in G-CSFR was shown between two groups. **Conclusion**: Therefore, it seems that even a short period of high intensity training with the increase of G-CSF and C-Kit levels can stimulate the formation of new myositis and this way activated the pathway of physiological cardiac hypertrophy and cardio protection.

Key words: High Intensity Training, G-CSF, Physiological Hypertrophy, Cardiac Adaptation, C-kit, Cardioprotection