اثر شدت تمرین اینتروال بر بیان ژن سلول های پیش ساز اندوتلیال و سلول های بنیادی قلب رت های مسن

شریف رضائی[۱]، حسن متین همایی[۱*]، محمد علی آذربایجانی[۱]، پروین فرزانگی[۲]

۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲) گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۶/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۱/۱۸

چکیده

مقدمه: افزایش سن با تغییرات آناتومیک و فیزیولوژیک اکثر بافت ها و ارگان های بدن به ویژه کاهش سلول ها، بافت ها و سطوح عروقی همراه است. سلول های پیش ساز اندوتلیال در جلوگیری از اختلال عملکرد اندوتلیال و افزایش فرآیند نورگزایی نقش دارند. سلول های بنیادی قلبی نیز در ترمیم و بازسازی بافت قلب موثرند. تمرین منظم ورزشی موجب افزایش هر دو این سلول ها می شود. این مطالعه با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین متوسط و شدید اینتروال بر بیان ژن سلول های پیش ساز اندوتلیال و سلول های بنیادی قلب رت های مسن طراحی و اجرا شد.

مواد و روش ها: ۲۱ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار با میانگین سن ۱±۲۴ ماه و میانگین وزن ۴۴±۲۶۵ گرم، به طور تصادفی به ۳ گروه کنترل(n=۷)، تمرین متوسط(n=۷) و تمرین شدید(n=۷) تقسیم شدند. هر دو گروه تمرین، ۸ هفته، هر هفته ۳ جلسه و هر جلسه ۴۰ دقیقه با شدت های ۲۸ متر در دقیقه در گروه تمرین متوسط و ۳۴ متر در دقیقه در گروه تمرین شدید تمرین کردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش ها بی هوش شده و بافت قلب جدا شد. بیان ژن شاخص سلول های پیش ساز اندوتلیال(CD34 و KDR) و شاخص سلول های بنیادی قلب(c-Kit) به روش Real-time PCR اندازه گیری شد.

یافته های پژوهش: نتایج نشان داد که سطح بیان ژن c-Kit در هر دو گروه تمرین متوسط(P=0.0001) و شدید(P=0.0001) نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری دارد. این افزایش به طور معناداری در گروه تمرین شدید بیشتر بود(P=0.0001). ۸ هفته تمرین اینتروال با شدت متوسط موجب افزایش معنادار سطح بیان ژن CD34 (P=0.0001) و KDR (P=0.0001) شد. هم چنین ۸ هفته تمرین اینتروال شدید موجب افزایش معنادار سطح بیان ژن CD34 (P=0.0001) و KDR (P=0.0001) شد. این اثر افزایشی در گروه تمرین شدید نسبت به گروه تمرین متوسط به طور معناداری بیشتر بود(CD34، P=0.0001)(KDR، P=0.0001).

بحث و نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که تمرینات منظم هوازی اینتروال با دو شدت متفاوت سطح بیان ژن سلول های پیش ساز اندوتلیال و سلول های بنیادی قلب را افزایش می دهد. این افزایش به شدت تمرین وابسته است. به نظر می رسد تمرین شدید اینتروال در تحریک بازسازی بافت قلب و توسعه عروق کرونر موثرتر باشد. این یافته ها می تواند به منظور سلول درمانی و بهبود بازسازی و توانبخشی قلب بعد از آسیب و اختلال میوکارد به ویژه در سالمندان مفید باشد.

واژه های کلیدی: تمرین متوسط، تمرین شدید، سلول های پیش ساز اندوتلیال، سلول های بنیادی قلبی، سالمندی

* نویسنده مسئول: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

Email:hasanmatinhomaee@gmail.com

Copyright © 2018 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

مقدمه

افزایش سن با اختلال عملکرد انـدوتلیال، افـزایش حساسیت سلول های اندوتلیال به مـرگ برنامـه ریـزی شـده(۱) و تغییـر علامـت دهـی درون سـلولی همـراه اسـت(۲). پیـری انـدوتلیال و کـاهش تولیـد و انتشـار نیتریک اکساید(NO) با پیری عروق در ارتباط اسـت و اغلب با یک کاهش توانایی بدن درترمیم آسـیب هـای عروقی همراه اسـت(۳). ورزش مـنظم باعـث افـزایش NO و کاهش انـدوتلین-۱ (قـوی تـرین تنـگ کننـده عروق) می شود و عملـــکرد اندوتلـــیال را توســـعه می دهد(۴) و نیز می تواند از طریـق کـاهش اسـترس اکسیداتیو از پیری اندوتلیال جلوگیری کند(۳).

سـلول هـای پـیش سـاز انـدوتلیال(Endotelial Progenitor Cells: EPCs) جمعیت کاملاً کمیابی از سلول ها هستند که مـی تواننـد توسـط محـرک هـای مختلـف، از جملـه ایسـکمی، ورزش، سـایتوکاین هـا، کموکاین ها، هورمون ها و داروها، از مغز اسـتخوان بـه طرف گردش خون سیسـتمیک حرکـت کننـد(۵). ایـن سلول ها می توانند بـا القایVEGF در مکان هایی بـا ذخیره O_2 پایین یا با تحریـک بازسـازی سـلول هـای اندوتلیال عروق خونی آسیب دیده، عملکرد ارگان هـای دچار ایسکمی را بهبود بخشند(۶). تعداد این سـلول هـا در گردش خون افراد سالم بسیار کم اسـت(۳). EPCs می توانند با تمایز به عضـله صـاف تبـدیل شـوند و در نتیجه در ساخت عضـله(Myogenesis) نقـش داشـته باشند(۷). گزارش شده است کـه EPCs هـم چنـین در بازسازی عروق مغزی پس از سکته مغزی نقش دارنـد. ایسکمی اندام و انفـارکتوس حـاد میوکـارد بـا افـزایش سریع EPCs گردش خون و القای سریع حرکت آن هـا همراه است(۸). به نظر مـی رسـد دو زیـر مجموعـه از سلول های پیش سـاز انـدوتلیال وجـود دارد. هـر زیـر مجموعه نقش متفاوتی را در بازسازی و ترمیم عروقـی بازی می کند. یکی EPCs «اولیـه»(early) و دیگـری سلول هایی که به دلیـل دیـر ظـاهر شـدن در محـیط کشـت «تـاخیری»(late) نامیـده مـی شـوند. EPCs تاخیری توانایی بیشتری بـرای تمـایز بـه سـلول هـای انـدوتلیال دارنـد. در حـالی کـه EPCs اولیـه پتانسـیل بیشتری برای توسعه ترمیم عروق از طریـق پـاراکراین (تغییر در دیگر سلول ها) دارند(۵). EPCs درون مخزن سلول های بنیادی در مغز استخوان با فشار اکسیژن کم قرار گرفته اند(۹) و سطح بالای فاکتور مشتق از سـلول استرومال-۱ (SDF-1α)، جذب کننده شـیمیایی قـوی بـرای EPCs اسـت کـه از طریـق گیرنـده کموکـاینی CXC نوع ۴ (CXCR4) به آن متصل می شوند(۱۰).

سه مـارکر CD34،CD133 و VEGFR2/KDR نشان دهنده EPCs اولیه و نارس هستند. سلول هـایی با این مشخصات به طور عمده در مغز اسـتخوان یافـت می شـوند(۱۱). در حالـت پایـه تعـداد EPCs در افـراد مسن کمتر از جوانان است ولی با تمرین ورزشی، سطح EPCs در گروه مـــسن بیـــشتر از جوانـــان بهبـود می یابد(۱۲). مکانیسم های این اختلاف به طور کامـل شناخته نشده است ولی شاید بـه ایـن دلیـل باشـد کـه سطح گردش خون گونه های اکسیژن واکنشـی(ROS) در افراد مسن بیشتر است، و این نیز با کاهش محتوای SIRT1 در EPC همراه است. SIRT1 یـک پـروتئین دخیل در ترمیم DNA و تنظیم چرخه سلول و پیـری است. کاهش SIRT1 احتمالاً به ROS اجازه می دهـد بدون کنترل مداوم آسیب ایجاد کنـد. فعالیـت SIRT1 در EPCs در شرایط آزمایشـگاهی، EPCs را از مـرگ ناشی از H_2O_2 نجات می دهد(۱۳). مطـــالعات نشـان می دهد کـه تمـرین هـوازی(۱۵-۱۴) و اینتـروال(۱۶) تعداد EPCs را در افراد میانـــسال و مسن افـــزایش می دهد.

مارکرهای مختلفـی بـرای توصـیف سـلول هـای بنیادی قلب(Cardiac Stem Cells: CSCs) اسـتفاده می شود. یکـــی از این مارکرهـا $c\text{-}Kit^+$ یـا CD117 می باشد(۱۷). $c\text{-}Kit^+$ یـک گیرنـده تیـروزین کینـازی برای فاکتور سلول بنیادی اسـت کـه بـرای جداسـازی سلول های بنـــیادی خونساز از مغز اسـتخوان اسـتفاده می شود(۱۸). گزارشـات قبلـی نشـان مـی دهـد بـین بیماری های تنگـی آئـورت، ایسـکمی حـاد و مـزمن و کاردیومایوپاتی و افزایش تعـداد $c\text{-}Kit^+$ ارتبـاط وجـود دارد(۱۹). هموستاز بافت قلـب بـا حضـور سـلول هـای بنیـادی قلـب(CSCs)، کـه در مخـازن دیـواره قلـب سازماندهی شده اند حفظ می شود(۲۰). این سلول های بنیادی شامل $c\text{-}Kit^+$، $Sca\text{-}1^+$ و سلول هـای بنیـادی

مزانشیمال(CMSCs) هستند. $c\text{-Kit}^+$ و $Sca\text{-}1^+$ می توانند از طریق مارکرهای فنوتیپ و کلونوژنیک و ظرفیت خود نوزایی و هم چنین قابلیت تمایز به سلول های قلبی بزرگ، مایوسیت ها، سلول های اندوتلیال و سلول های عضله صاف تبدیل شوند(۲۱). گزارش شده است که کاردیومایوسیت ها به میزان ۱ و ۰/۴۵ درصد در سال از سن ۲۵ تا ۷۵ سالگی نوسازی می شوند و به عبارت دیگر نیمی از تارهای عضلانی قلب در طول عمر طبیعی انسان جایگزین می شوند(۲۲). یک مدل حیوانی نشان داد که پیوند سلول های بنیادی در قلب می تواند بیان $c\text{-Kit}^+$ را افزایش دهد و ساخت عضله قلب و عروق خونی جدید را تحریک نماید(۲۳). CSCs به ویژه c-Kit و لیگاند آن فاکتور سلول بنیادی SCF که تحت محور c-Kit/SCF به هم مرتبط هستند برای درمان پس از سکته قلبی مناسب می باشند. بنا بر این $c\text{-Kit}^+$ نقش مهمی در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب موش به ویژه در تمرینات ورزشی بازی می کند. شواهد از توانایی تمایز سلول های بنیادی گردش خون به سلول های قلبی حمایت می کند(۲۳). تعداد c-Kit نسبت به انواع دیگر سلول های بنیادی قلب بیشتر بوده و توانایی تمایز قوی تری برای ترمیم آسیب قلب دارد(۲۴). بررسی ها نشان می دهد که هایپرتروفی قلبی ناشی از ورزش آغازگر فعالیت سلول های c-Kit قلبی است(۲۵) و انجام تمرینات هوازی شدید و متوسط باعث افزایش بیان ژن c-Kit می شود(۲۶،۲۷).

در سال های اخیر پزشکان و محققان توجه خاصی نسبت به درمان بیماری ها با استفاده از سلول های بنیادی داشته اند. در این میان دانشمندان طب ورزشی با توجه به اثرات تمرینات و فعالیت های بدنی مختلف در فراخوانی CPCs و EPCs برآنند تا به پیشگیری و درمان بیماری های مختلف قلبی–عروقی از این طریق بپردازند. با این حال سازوکارهای مولکولی مسئول اثرات سودمند ورزش به طور کامل شناخته نشده است. با توجه به اهمیت سلامت بافت قلب و این که مطالعات در مورد اثر تمرین ورزشی به ویژه اثرات تمرین اینتروال با شدت های متفاوت بر سلول های پیش ساز اندوتلیال و سلول های بنیادی قلب، بسیار محدود می باشد و موضوعات ناشناخته هم چنان در این حوزه وجود دارد. پژوهش حاضر به منظور بررسی اثر تمرین اینتروال متوسط و شدید بر بیان ژن سلول های پیش ساز اندوتلیال و سلول های بنیادی بافت قلب موش های مسن طراحی شده است.

مواد و روش ها

جامعه آماری این پژوهش موش های صحرایی ماده مسن نژاد ویستار با میانگین سن ۱±۲۴ ماه و میانگین وزن ۴۴±۲۶۵ گرم بودند که از بین آنان ۲۱ سر موش انتخاب و پس از ورود به محیط پژوهش و آشنایی یک هفته ای با محیط جدید، به روش تصادفی به ۳ گروه(هر گروه ۷ سر موش) کنترل، تمرین با شدت متوسط و تمرین با شدت بالا تقسیم شدند. حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش در طی مراحل پژوهش در قفس های پلی کربنات شفاف به ابعاد ۱۵×۱۵×۳۰ سانتی متر ساخت شرکت رازی راد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، با دمای محیطی ۲±۲۲ درجه سیلسیوس و رطوبت هوای ۵±۵۰ درصد هم چنین با تهویه مناسب نگهداری شدند. غذای آزمودنی های این پژوهش، بر اساس وزن کشی سه روز یک بار با ترازوی استاندارد ویژه و با توجه به جیره طبیعی ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در روز در هر قفس قرار گرفت. در تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در دسترس آن ها بود. رت های گروه های تمرینی قبل از شروع پروتکل اصلی به منظور آشنایی با تریدمیل، به مدت پنج روز و هر روز پنج دقیقه، تمرین داده شدند. پس از آن یک جلسه تمرین جهت اندازه گیری حداکثر شدت واماندگی انجام شد که میانگین حداکثر شدت واماندگی ۲۸ متر در دقیقه بود. برنامه تمرینی اینتروال متوسط، شامل ۸ هفته ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۱۰ ست فعالیت ۱ دقیقه ای با شدت ۵۰ درصد واماندگی و ۲ دقیقه استراحت غیر فعال بین ست ها بود که در هفته اول با ۱۴ متر در دقیقه شروع شده و هر هفته ۲ متر در دقیقه به سرعت افزوده می شد تا در هفته هشتم به شدت ۲۸ متر در دقیقه رسید. برنامه تمرینی اینتروال شدید نیز مشابه تمرین متوسط ولی با شدت ۷۰ درصد واماندگی انجام شد که درهفته اول با ۲۰ متر در دقیقه شروع و

هر هفته ۲ متر در دقیقه به سرعت افزوده شد تا در هفته هشتم به شدت ۳۴ متر در دقیقه رسید. هم چنین پنج دقیقه زمان قبل و بعد از تمرین برای گرم و سرد کردن حیوانات در نظر گرفته شد. به این ترتیب مدت هر جلسه تمرین ۴۰ دقیقه در طول تحقیق ثابت بود. ست های فعالیت، مدت استراحت و شدت تمرین به دقت توسط تردمیل تمام خودکار کنترل شد. برنامه تمرین برگرفته از تحقیق هوشینو و همکاران(۲۰۱۳) بود(۲۸). هشت هفته پس از اجرای تحقیق تمام حیوانات با شرایط کاملاً مشابه و به دنبال ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، با تزریق داخل صفاقی کتامین(۶۰ میلی گرم بازای هر کیلوگرم) و زایلوزین(۵ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن) بی هوش شده و بافت قلب جدا شد. بافت ها در فریزر با دمای ۷۰- درجه نگهداری و جهت اندازه گیری متغیرها به وسیله فلاسک حاوی نیتروژن مایع به آزمایشگاه منتقل شد.

آنالیز کمی بیان ژن: استخراج RNA از بافت نمونه با استفاده از Qiazol (کیت Qiagen، آلمان) با توجه به توصیه سازنده استخراج شد. به منظور از بین بردن احتمالی آلودگی RNA با DNA از آنزیمDNase عاری از RNase استفاده شد. مقادیر لازم بر حسب غلظت RNA استخراج شده تعیین شد. بدین ترتیب به ازای یک میکروگرم RNA استخراج شده یک میکرولیتر(DNase (Fermentase,1µl و یک میکرولیتر بافر x10 اضافه شد و حجم محلول با آب تیمار شده با DEPC به ۱۰ میکرولیتر رسانده شد. محلول حاصل به مدت ۱۵ دقیقه در ۳۷ درجه سیلسیوس انکوبه شد، سپس به مدت ۱۵ دقیقه در ۶۵ درجه سیلسیوس قرار داده شد تا آنزیم غیر فعال شود. غلظت RNA به روش اسپکتروفتومتری UV(Eppendorff، آلمان) تعیین شد. جهت ساخت cDNA به ۰/۲-۱ میکروگرم RNA استخراج شده ۱ میکرولیتر Oligo dt اضافه شد. حجم نهایی این مرحله باید ۱۲ میکرلیتر باشد. بدین ترتیب اگر RNA غلیظ تر بود مقدار کمتری از آن برداشته شد با آب تیمار شده با DEPC به حجم نهایی ۱۲ میکرولیتر رسانده شد. واکنش به مدت ۵ دقیقه در ۷۰- درجه سیلسیوس قرار داده شد و سپس بلافاصله به یخ منتقل شد. به میکروفیوژ، ۴ میکرولیتر بافر X5، ۲ میکرولیتر dNTP و ۱ میکرولیتر RNasin اضافه شد تا حجم نهایی به ۱۹ میکرولیتر برسد. محلول واکنش به مدت ۵ دقیقه در ۳۷ درجه سیلسیوس انکوبه شد. یک میکرولیتر آنزیم RT به واکنش اضافه شد و به مدت ۱ ساعت در ۴۲ درجه سیلسیوس انکوبه شد. برای متوقف کردن واکنش، میکروتیوب به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۰ درجه سیلسیوس قرار داده شد. cDNA حاصل روی یخ قرار داده شد و تا زمان انجام واکنش PCR در فریزر ۲۰- درجه سیلسیوس نگهداری شد. برای طراحی پرایمرها ابتدا توالی mRNA ژن c-Kit، CD34 و KDR با استفاده از سایت NCBI استخراج شد. پرایمرها توسط نرم افزارکامپیوتری Allel ID ساخته شد و سپس هر پرایمر توسط نرم افزار BLAST جهت اطمینان از یکتا بودن محل جفت شدن پرایمرها مورد ارزیابی قرار گرفت. پرایمرها توسط شرکت سیناژن ساخته شد.

توالی پرایمرها:

CD34	F	CTTGGGAGCCACCAGAGCTATTC
CD34	R	TTTCTCCTGTGGGACTCCAACTG
c-Kit	F	GCGCAAGCTTTTGTACAACTGAC
c-Kit	R	CCTAATCCCAGGGTTGTACACAG
KDR	F	ATGTAGCACGACAGAGACTGTGA
KDR	R	ACAGAGAACAAGGACACACTCAC

در این تحقیق از ژن GAPDH به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. هر واکنش PCR با استفاده از PCR master mix (Applied Biosystems) و SYBR Green در دستگاه ABI Step One Detection (Applied Biosystems, Sequence Systems. Foster City, CA طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. ۴۰ سیکل برای هر چرخه Real-time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی گراد برای ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی گراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شدند. برای تمامی ژن های مورد مطالعه نیز ژن رفرنس یعنی GAPDH جهت به دست آوردن دمای مناسب Anneling گرادیان دمائی انجام گردید. هم چنین جهت بررسی efficiency پرایمرها، منحنی استاندارد اختصاصی هر ژن(سری های رقیق شده DNA) رسم گردید. نمودار Melting نیز جهت بررسی صحت

واکنش های PCR انجام شده به صورت اختصاصی برای هر ژن و در هر بار از واکنش به همراه نمودار کنترل منفی جهت بررسی وجود آلودگی در هر واکنش مورد ارزیابی قرار گرفت. ژن مرجع تقریباً برابر بود. با استفاده از قرار دادن داده ها در فرمول های ΔΔCt و $2^{-\Delta\Delta Ct}$ میزان بیان ژن هدف با ژن مرجع نرمال سازی شد و در هر مرحله از کار، بیان ژن بلاستوسیست های گروه کنترل به عنوان کالیبراتور در نظر گرفته شد.

روش تجزیه و تحلیل داده ها: توصیف کمی داده ها با استفاده از شاخص های مرکزی و پراکندگی از قبیل میانگین و انحراف استاندارد انجام شد و جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون شاپیروویلک و جهت بررسی تجانس واریانس ها از آزمون لوین استفاده شد. هم چنین برای بررسی تغییرات معنی داری هر یک از متغیرهای تحقیق، بین گروه های مختلف، از روش آنالیز واریانس یک راهه و در صورت مشاهده تفاوت معنی دار آماری از آزمون تعقیبی شفه جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. سطح معناداری برای تمام محاسبات $P<0.01$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد.

یافته های پژوهش

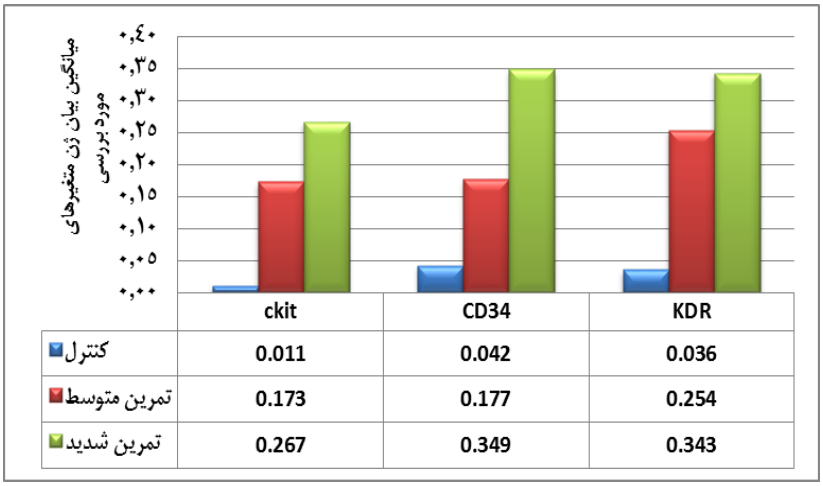
تجزیه و تحلیل واریانس یک راهه به وسیله نرم افزار SPSS انجام شد. با توجه به مقدار F=705.965 و معنی داری آن در سطح P=0.0001، وجود تفاوت بین سطوح c-Kit در گروه های مختلف پژوهش تایید شد. نتایج آزمون تعقیبی شفه نشان داد که سطح بیان ژن c-Kit در هر دو گروه تمرین متوسط(P=0.0001) و شدید(P=0.0001) نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری دارد. و درگروه تمرین شدید این افزایش به طور معناداری نسبت به گروه تمرین متوسط بیشتر است(P=0.0001). با توجه به مقدار(F=298.610) و (P=0.0001) به دست آمده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه متغیر CD34، آزمون تعقیبی شفه اجرا شد. این نتایج نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی اینتروال با شدت متوسط(P=0.0001) و شدید(P=0.0001) موجب افزایش معنادار سطح بیان ژن CD34 شد. بین دو گروه تمرین نیز اختلاف معناداری مشاهده شد و سطح بیان ژن این متغیر در تمرین شدید به طور معناداری بیشتر بود(P=0.0001). آنالیز واریانس یک راهه نشان داد که سطح بیان ژن KDR/VEGFR-2 در گروه های مختلف تفاوت معناداری دارد(P=0.001, F=541.670). آزمون تعقیبی شفه در مورد متغیر KDR نشان داد که تمرینات ورزشی اینتروال روی سطح بیان ژن KDR قلب موش پیر موجب افزایش معناداری در گروه های تمرین متوسط(P=0.0001) و تمرین شدید(P=0.0001) شد. این افزایش در گروه تمرین شدید نسبت به گروه تمرین متوسط به طور معناداری بیشتر بود(P=0.0001). میانگین و انحراف استاندارد هر سه متغیر در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

جدول شماره ۱. میانگین و انحراف استاندارد بیان ژن CD34، KDR و c-Kit در گروه های مختلف تحقیق

متغیرها	کنترل	تمرین متوسط	تمرین شدید
CD34	۰/۰۴۲ ±۰/۰۱۶	۰/۱۷۷ ±۰/۰۱۶*	۰/۳۴۹ ±۰/۰۳۳ ¥
KDR	۰/۰۳۶ ±۰/۰۱۲	۰/۲۵۴ ±۰/۰۲۵*	۰/۳۴۳ ±۰/۰۱۳ ¥
c-Kit	۰/۰۱۱ ±۰/۰۰۳	۰/۱۷۳ ±۰/۰۲۰*	۰/۲۶۷ ±۰/۰۰۹ ¥

* معناداری نسبت به گروه کنترل، ¥ معناداری نسبت به دو گروه کنترل و تمرین متوسط

داده های جدول شماره ۱ نشان می دهد که میانگین هر سه متغیر در گروه تمرین متوسط به طور معناداری بالاتر از گروه کنترل است و در گروه تمرین شدید به طور معناداری بالاتر از گروه های کنترل و تمرین متوسط است. مقایسه میانگین بیان ژن های c-Kit، CD34 و KDR در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.



	ckit	CD34	KDR
کنترل	0.011	0.042	0.036
تمرین متوسط	0.173	0.177	0.254
تمرین شدید	0.267	0.349	0.343

نمودار شماره ۱. مقایسه میانگین بیان ژن c-Kit ، CD34 و KDR در گروه های تحقیق و کنترل

با توجه به این شکل در هر سه متغیر بین دو گروه تمرین متوسط و تمرین شدید با گروه کنترل اختلاف وجود دارد و بین دو گروه تمرین شدید و متوسط نیز تفاوت معنادار است.

بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که تمرینات منظم اینتروال با هر دو شدت متوسط و شدید، میزان بیان ژن مارکرهای سلول های پیش ساز اندوتلیال(CD34 و KDR) را در قلب موش های پیر افزایش داد. این افزایش به شدت تمرین وابسته بود. هم چنین یافته ها نشان داد که میزان اثربخشی تمرینات اینتروال بر هر سه فاکتور c-Kit، CD34 و KDR معنادار است. به حدی که تمرینات متوسط و شدید سطح بیان ژن هر سه متغیر را با اندازه اثر بالای ۰/۹۷ نسبت به گروه کنترل افزایش دادند. این تحقیق نشان داد که تمرین می تواند تعداد سلول های پیش ساز و بنیادی را افزایش دهد. این بهبود عملکرد EPC ناشی از تمرین ورزشی در انسان با بهبود سیگنالینگ درون سلولی، با افزایش سیگنالینگ بین CXCR4 و هدف پایین دست آن، جانوس کیناز-۲ (JAK-2) ارتباط دارد(۲۹). از طرفی نشان داده شده است که ورزش با افزایش فعالیت مسیر PI3K/Akt/eNOS عملکرد عروق را بهبود می دهد(۳۰). این مسیر نقش محوری در حرکت EPCs و بهبود عملکرد آن ها دارد(۳۱) و بلوکه کردن PI3K و eNOS تعداد EPCs را کاهش می دهد(۳۲). دیگر مکانیسم بهبود تعداد و عملکرد این سلول ها با تمرین ورزشی به طور بالقوه به کاهش استرس اکسیداتیو که بر عملکرد سلول پیش ساز(۳۳) تاثیر می گذارد و کاهش قندخون ناشتا، مربوط است. ظرفیت تشکیل عروق به وسیله EPCs در غلظت بالای گلوکز مختل می شود(۳۴).

هریس و همکاران(۲۰۱۴) نشان دادند که تمرین اینتروال مداوم و شدید در زنان باعث افزایش تعداد سلول های $CD34^+$ می شود(۳۵). هم چنین مطالعه روی زنان و مردان غیر فعال با اضافه وزن پاسخ های متفاوتی نشان داد. در مردان ورزش شدید اینتروال میزان سلول های اندوتلیال را کاهش داد اما در زنان این سلول ها افزایش یافت. ۱۸ ساعت بعد نتایج بالعکس شد و در مردان افزایش و در زنان کاهش یافت(۱۶). در تنها تحقیق داخلی روی EPCs، اثر دو شدت ورزش هوازی روی زنان بررسی شد و یافته های حاصل از پژوهش نشان داد که هر دو شدت فعالیت بدنی متوسط و شدید باعث افزایش معنادار تعداد $CD34^+$ می شود. این اثر گذاری در گروه تمرین شدید بیشتر بود ولی از نظر آماری معنادار نبود(۳۶). ریبریو و همکاران(۲۰۱۳) نیز در یک مطالعه مروری با بررسی ۱۳ تحقیق که همگی اثر تمرین هوازی را بر روی بیماران قلبی آزمایش کرده بودند، به این نتیجه رسیدند که به نظر می رسد ورزش منظم تعداد EPCs را در گردش خون افزایش می دهد، و می تواند به بازسازی عروقی و رگزایی کمک کند(۳۷). در کل نتایج ما با نتایج ون گرینبروک و همکاران(۲۰۱۰)، و سندری و

همکاران(۲۰۱۱)، که افزایش تعداد و عملکرد EPCs در ورزش هوازی شدید گزارش کرده بودند همسو بود ولی آن ها اثر یک جلسه ورزش هوازی را گزارش کرده بودند(۱۴،۱۵). هم چنین با نتایج هریس و همکاران(۲۰۱۴)، نیز همسو بود با این تفاوت که مطالعه آن ها روی زنان جوان انجام شده بود. برخی مطالعات با تمرین متوسط(۳۱،۳۸،۳۹) نیز افزایش EPCs را گزارش کرده اند ولی هیچ کدام از تمرینات اینتروال با نمونه های مسن استفاده نکرده اند. اثر شدت تمرین بر EPCs به ویژه در سالمندان در گذشته نیز کمتر بررسی شده است. مطالعه اثر دو نوع تمرین ماراتن و دو ۱۵۰۰ متر بر عملکرد EPCs دوندگان سالم آماتور نشان داد که عملکرد EPCs وابسته به شدت و مدت تمرین است(۳۸). به دلیل اهمیت سلامت قلب در این پژوهش اثر یک برنامه تمرینی اینتروال بر بیان ژن سلول های پیش ساز اندوتلیال بافت قلب بررسی شد و وجه تمایز این تحقیق بررسی اثر این نوع تمرین بر سلول های پیش ساز اندوتلیال عروق کرونر بافت قلب بود که تاکنون انجام نشده است. افزایش چند برابری بیان ژن EPCs بافت قلب شاید به دلیل نوع تمرین باشد ولی به تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز است.

پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات منظم اینتروال با هر دو شدت متوسط و شدید، میزان بیان ژن مارکر سلول های بنیادی قلب(c-Kit) را در موش های پیر افزایش داد. این افزایش به شدت تمرین وابسته بود. مقایسه اختلاف میانگین گروه ها نشان داد که میزان اثربخشی تمرینات هوازی اینتروال بر سلول های بنیادی قلب بیشتر از سلول های پیش ساز اندوتلیال است. چند مسیر پیام دهی درون سلولی، از جمله IGF-1-PI3K-AKT، نیتریک اکساید، Eya2، C/(EBP) و b-Cited4 برای شرکت در رشد قلبی ناشی از ورزش شناسایی شده اند(۴۰) و مسیر SDF-1/CXCR7/AKT و SDF-1/CXCR4/ERK نقش مهمی در مهاجرت CSCs ایفا می کند. فسفوریلاسیون AKT فعالیت RAF-1 را مهار کرده، که به نوبه خود ERK را دفسفریله می کند و موجب تنظیم منفی مهاجرت CSCs می شود(۴۱).

بررسی ها نشان داد ۱۲ هفته تمرین شنا روی موش ها باعث هایپرتروفی معنادار قلب شده و دانسیته مویرگی را افزایش می دهد و میزان سلول های $c\text{-}Kit^{+}$ به طور معناداری در گروه تمرین بالاتر بود(۴۲). چیریکو و همکاران(۲۰۱۵) مشاهده کردند که ورزش شدید هوازی نگهداری سلول های مشتق از مغز استخوان را در قلب سکته کرده افزایش می دهد و تمرین هوازی مزمن اثرات برون زایی با واسطه این سلول ها در تحریک چرخه سلولی کاردیومیوسیت را افزایش می دهد. این نتایج نشان می دهد که ورزش ممکن است به بهینه سازی درمان با سلول های بنیادی قلب سکته کرده کمک کند(۴۳). تمرینات هوازی شدید و متوسط روی موش ها نیز باعث افزایش بیان فاکتورهای رونویسی $c\text{-}Kit^{+}$ شد. این سازگاری به مدت و شدت تمرین وابسته بود. این یافته ها ظرفیت احیاء کنندگی درون زاد قلب بزرگسالان به وسیله سلول های بنیادی را برجسته تر می کند و نشان می دهد که سازگاری قلبی فیزیولوژیک به ورزش، ترکیبی از هایپرتروفی و هایپرپلازی قلبی است(۲۶). وارینگ و همکاران(۲۰۱۵) نشان دادند که تحریک سلول های 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(۲۷). گزارش شده است که تمرین ورزشی در هفته اول، دوم و سوم سطح c-Kit را در بطن چپ موش بیان می کند ولی افزایش در بطن راست در هفته سوم اتفاق می افتد. این مطالعه نشان داد که هایپرتروفی قلبی ناشی از ورزش شنا آغازگر فعالیت سلول های c-Kit قلبی است(۲۵). در این پژوهش یافته های ما نشان داد که ۸ هفته تمرین اینتروال با هر دو شدت متوسط و شدید منجر به افزایش چند برابری c-Kit در بافت قلب رت های مسن شد. این یافته ها با نتایج پژوهش های قبلی(۲۷-۲۵، ۴۲،۴۳) همسو بود. با این تفاوت که مطالعات قبلی اثر تمرینات هوازی را بر نمونه های جوان بررسی کرده بودند ولی در این تحقیق، اثر تمرینات اینتروال بر نمونه های مسن بررسی شد. هم چنین اثر شدت تمرین اینتروال در گذشته بررسی نشده است و به نظر می رسد این تمرینات در مقایسه با تمرین هوازی سطح بیان ژن

c-Kit را بیشتر افزایش می دهد. البته در این مورد بـه تحقیقات بیشتری نیاز است که اثر انواع مختلف تمرین را بررسی نمایند.

یافته ها نشان داد، تمرینـات مـنظم اینتـروال بـا دو شدت متفاوت سطح بیان ژن عامل ساخت سلول هـای قلبی و عوامل رگزایی را در نمونه های سالمند افـزایش می دهد. این افزایش به شـدت تمـرین وابسـته اسـت. بدین معنی کـه تمرینـات مـنظم منجـر بـه سـازگاری فیزیولوژیک قلب بزرگسالان به افزایش حجم کار قلـب شده است. و این تغییرات سلولی مفید وابسته به شـدت ورزش باعث افزایش توده عضلانی انقباضـی و کـاهش فشار دیواره قلب و در نتیجه بهبود عملکرد قلـب شـده است. این یافته ها بیـنش جدیـدی در مکانیسـم هـای مولکولی دخیل در پاسخ هیپرتروفیـک و احیـاء کننـده قلبی فراهم می کند. و تمرین اینتـروال مـی توانـد بـه منظور سلول درمانی و بهبود بازسازی و توانبخشی قلب بعد از آسیب و اختلال میوکارد جایگزین تمرین هـوازی شود.

References

1.Wang H, Listrat A, Meunier B, Gueugneau M, Coudy C, Combaret L, et al. Apoptosis in capillary endothelial cells in ageing skeletal muscle. Aging Cell 2014;13:254-62. doi: 10.1111/acel.12169

2.Soucy KG, Ryoo S, Benjo A, Lim HK, Gupta G, Sohi JS, et al. Impaired shear stress induced nitric oxide production through decreased NOS phosphorylation contributes to age related vascular stiffness. J Appl Physiol 2006;101:1751-9. doi:10.1152/japplphysiol.00138.2006

3. Dignat F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept. Euro J Haematol 2000; 65:215-20. doi:10.1034/j.1600-0609.2000.065004215.x

4. Farzanegi P, Amanzadeh MA. [Effect of aerobic exercise on endothelin-1 C- reactive protein and nitric oxside in hypertensive postmenopausal women]. RJ Med Sci 2014; 21:27-35. (Persian)

5. Ross MD, Malone E, Florida G. Vascular ageing and exercise focus on cellular reparative processes. Oxid Med Cell Longev 2016; 35:83956. doi: 10.1155/2016/3583956.

6. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells mobilization differentiation and homing. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:1185-9. doi:10.1161/01.ATV.0000073832.49290.B 5.

7. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone marrow derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis reduces remodeling and improves cardiac function. Nat Med 2001; 7:430-6.

8.Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Chopp M. Bone marrow derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse. Circ Res 2002; 90:284-8. doi: 10.1161/hh0302.104460

9.Harrison JS, Rameshwar P, Chang V, Bandari P. Oxygen saturation in the bone marrow of healthy volunteers. Blood 2002; 1; 99:394.

10.Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. Nat Med 2004; 10:858-64. doi: 10.1038/nm1075

11. Bahrani S, Javanmard SH, Mortazavi ZS, Motamer M, Esfahani FN. [Effects of testosterone on the number of circulating endothelial progenitor cells in wistar Rats]. J Isfahan Med Sch 2012; 30:1329-35. (Persian)

12.Sandri M, Viehmann M, Adams V, Rabald K, Mangner N, Hollriegel R, et al. Chronic heart failure and aging effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration results from the leipzig exercise intervention in chronic heart failure and aging study. Eur J Prev Cardiol 2016; 23:349-58. doi: 10.1177/2047487315588391.

13. Wang Y, Cao Q, Wangetal F. SIRT1protects against oxidative stress induced endothelial progenitor cells apoptosis by inhibit ing FOXO3a via FOXO3a ubiquitination and degradation. J

Cell Physiol 2015; 230:2098-107. doi: 10.1002/jcp.24938.
14. Craenenbroeck EM, Beckers PJ, Possemiers NM. Exercise acutely reverses dysfunction of circulating angiogenic cells in chronic heart failure. Euro Heart J 2010; 31:1924-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehq058.
15.Sandri M, Bernhardbeck E, Adams V, Gielen S, Lenk K, Hollriegel R, et al. Maximal exercise limb ischemia and endothelial progenitor cells. European J Cardio Preve Rehabil 2011; 18:55-64. doi: 10.1097/HJR.0b013e32833ba654.
16.Durrer C, Robinson E, Wan Z, Martinez N, Hummel ML, Jenkins NT, et al. Differential impact of acute high intensity exercise on circulating endothelial microparticles and insulin resistance between overweight obese males and females. Plos One 2015;10:115860. doi: 10.1371/journal.pone.0115860.
17.Bearzi C, Rota M, Hosoda T, Tillmanns J, Nascimbene A, De Angelis A, et al. Human cardiac stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104:14068-73. doi: 10.1073/pnas.0706760104.
18. Lyman SD, Jacobsen SE. C-kit ligand and Flt3 ligand stem/progenitor cell factors with overlapping yet distinct activities. Blood 1998; 91:1101-34.
19.Kubo H, Jaleel N, Kumarapeli A, Berretta RM, Bratinov G, Shan X, et al. Increased cardiac myocyte progenitors in failing human hearts. Circulation 2008; 118:649-57. doi: 10.1161/Circulationaha .107.761031.
20.Barile L, Messina E, Giacomello A, Marban E. Endogenous cardiac stem cells. Prog Cardio Dis 2007; 50:31- 48. doi:10.1016/j.pcad.2007.03.005.
21.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; 75. doi: 10.1186/1472-6750-14-75.
22. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabe F, Walsh S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science 2009; 324:98-102. doi: 10.1126/science.1164680.
23.Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell 2003; 114:763-76.
24. Linke A, Muller P, Nurzynska D, Casarsa C, Torella D. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic and multipotent and regenerate infarcted myocardium improving cardiac function. Proc Natl Sci USA 2005; 102:8966-71. doi: 10.1073/pnas.0502678102.
25. Junjie X, 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; 7:663-9.
26. Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A, Smith A J. Purushothaman S, Goldspink DF, et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy cardiac stem cell activation and new myocyte formation. Eur Heart J 2012; 1-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehs338.
27. Waring CD, Henning BJ, Smith AJ, Nadal 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. doi: 10.14814/phy2.12302.
28.Hoshino D, Yoshida Y, Kitaoka Y, Hatta H, Bonen A. High intensity interval training increases intrinsic rates of mitochondrial fatty acid oxidation in Rat red and white skeletal muscle. Appl Physiol Nutr Metab 2013; 38:326-33. doi: 10.1139/apnm-2012-0257.
29.Xia WH, Li J, Su C, Yang Z, Chen L, Wu F, et al. Physical exercise attenuates age associated reduction in endothelium reparative capacity of endothelial progenitor cells by increasing CXCR4/JAK-2 signaling in healthy men. Aging Cell 2012; 11:111-9. doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00758.
30. Wang Y, Tian Z, Li Y, Chen S. Exercise training activations PI3K/Akt/eNOS signalling improves insulin resistance in post myocardial infarction Rats. FASEB J 2015; 29:993-4. doi: 10.14814/phy2.12339.
31.Chen X, Chen Q, Wang L, Li G. Ghrelin induces cell migration through GHSR1a mediated PI3K/Akt/eNOS/NO signaling pathway in endothelial progenitor cells. Metab Clin Exp 2013; 62:743-52. doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.014.

32. Xiao M, Men LN, Xu MG, Wang GB, Lv HT, Liu C. Berberine protects endothelial progenitor cell from damage of TNF-alpha via the PI3K/AKT/eNOS signaling pathway. European J Pharmacol 2014; 15:11-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.09.024.

33. Wang Y, Cao Q, Wangetal F. SIRT1protects against oxidative stress induced endothelial progenitor cells apoptosis by inhibit-ing FOXO3a via FOXO3a ubiquitination and degradation. J Cell Physiol 2015; 230:2098-107. doi: 10.1002/jcp.24938.

34. Jiraritthamrong C, Kheolamai P, Pratya YU, Chayosumrit M, Supokawej A, Manochantr S, et al. Invitro vessel forming capacity of endothelial progenitor cells in high glucoseconditions. Ann Hematol2012; 91:311-20. doi: 10.1007/s00277-011-1300-6.

35. Harris E, Rakobowchuk M, Birch KM. Sprint interval and sprint continuous training increases circulating $CD34^{+}$ cells and cardio respiratory fitness in young healthy women. Plos One 2014; 9: 108720. doi: 10.1371/journal.pone.0108720.

36. Khosravi N, Ravasi A, Sharifi F. [Effect of two different intensity of physical activity on circulating endothelial progenitor cells in healthy young Women]. Res Sport Med Technol 2012;1: 67-78. (Persian)

37. Ribeiro F, Ribeiro IP, Alves AJ, Monteiro M, Oliveira NL, Oliveira J, et al. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in cardiovascular disease: a systematic review. Am J Phys Med Rehabil 2013;92:1020-30. doi: 10.1097/PHM.0b013e31829b4c4f.

38.Bonsignore MR, Morici G, Riccioni R, Huertas A, Petrucci E, Veca M,et al. Hematopoietic and angiogenetic progenitors in healthy athletes different responses to endurance and maximal exercise. J Appl Physiol 2010; 109:60-7. doi: 10.1152/japplphysiol.01344.2009.

39.Schlager O, Giurgea A, Schuhfried O, Seidinger D, Hammer A, Groger M, et al. Exercise training increases endothelial progenitor cells and decreases asymmetric dimethylarginine in peripheral arterial disease a randomized controlled trial. Atherosclerosis 2011;217:240-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis. 2011.03.018.

40.Tao L, Bei Y, Zhang H, Xiao J, Li X. Exercise for the heart signaling pathways. Oncotarget 2015;6:20773-84. doi: 10.18632/oncotarget.4770.

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. Sci Rep 2015; 5:16813. doi: 10.1038/srep16813.

42. Leite CF, Lopes CS, Alves AC, Capitelli CS, Silva MV, Oliveira LF, et al. Endogenous resident c-kit cardiac stem cells increase in mice with an exercise induced physiologically hypertrophied heart. Stem Cell Res 2015; 15:151-64. doi: 10.1016/j.scr.2015.05.011.

43. Chirico EN, Ding D, Muthukumaran G, Houser SR, Starosta T, Mu A, et al. Acute aerobic exercise increases exogenously infused bone marrow cell retention in the heart. Physiol Rep 2015; 3:1-10. doi: 10.14814/phy2.12566.

Effect of Interval Training Intensity on Gene Expression of Endothelial Progenitor Cells and Cardiac Stem Cells in Aged Rats

Shareef Rezaei[1], Hasan Matinhomaee[1], Mohammad Ali Azarbayjani[1], Parvin Farzanegi[2]*

(Received: September 10, 2016 Accepted: February 6, 2017)

Abstract

Introduction: Aging is accompanied by anatomical and physiological changes in most tissues and organs, especially the reduction of cells, tissues, and vascular levels. Endothelial progenitor cells are involved in maintaining endothelial health, preventing endothelial dysfunction, and increasing neovascularization process. Cardiac stem cells are effective in the regeneration and repair of heart tissue. Regular exercise training increases both of these cells. We aimed to investigate the effect of eight weeks of moderate and intense interval training on gene expression of endothelial progenitor cells and cardiac stem cells in aged rats.

Materials and Methods: Twenty-one Wistar female rats with the mean age of 24±1 months and the mean weight of 265±44 g were randomly divided into three groups of control (n=7), moderate exercise (n=7), and intense exercise (n=7) groups. Both exercise groups were trained for 8 weeks, 3 sessions a week, each session for 40 minutes with 28 meters per minute in the moderate intensity exercise group and 34 meters per minute in the high intensity group. Forty-eight hours after the last training session, the rats were anesthetized and their cardiac tissue was isolated. CD34 and KDR gene expression for endothelial progenitor cells and c-Kit expression for cardiac stem cells were measured.

Findings: The results showed that the level of c-Kit gene expression in both groups of moderate (P=0.0001) and intense (P=0.0001) training significantly increased compared to the control group. This increase was significantly higher in the intense training group (P=0.0001). Eight weeks of moderate interval training significantly increased the expression level of CD34 (P=0.0001) and KDR (P=0.0001) genes. Also, eight weeks of high intensity interval training resulted in a significant increase in the level of gene expression of CD34 (P=0.0001) and KDR (P=0.0001). This accumulative effect in the intense training group was significantly higher compared to the moderate group (CD34: P=0.0001 and KDR: P=0.0001).

Conclusion: The results of this study showed that regular interval training with two different intensity levels raises the level of gene expression of endothelial progenitor cells and cardiac stem cells. This increase is dependent on the intensity of training. High intensity interval training seems to stimulate the regeneration of heart tissue and development of coronary artery. These findings can be used to improve cell therapy and cardiac rehabilitation after injury and myocardial dysfunction, especially in the elderly.

Keywords: Moderate training, High-intensity training, endothelial progenitor cells, Cardiac stem cells, aging

1. Department of Sport Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Department of Sport Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
** Correspondin author Email: hasanmatinhomaee@gmail.com*