

اثر تمرین هوازی به همراه سلول های بنیادی بر سطوح
برخی از شاخص های اکسایشی - ضد اکسایشی بافت قلب

موش مدل استئوآرتریت

(تاریخ دریافت ۱۴۰۴/۰۷/۱۵ تاریخ تصویب ۱۴۰۴/۰۸/۰۴)

جاسم جلیلیان^۱

آزیتا بختیاری فر

فاطمه جلیلیان

چکیده

استئوآرتریت یک بیماری پیشرونده و تخریب کننده مفصل است. در این مطالعه تاثیر سلول های بنیادی مزانشیمی و تمرین هوازی بر روی شاخص های اکسایشی (MDA) و ضد اکسایشی (CAT, SOD) در بافت قلب موش های مدل استئوآرتریت مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها:

در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۲ موش نر به دو گروه استئوآرتریت ($n=35$) و کنترل سالم ($n=7$) تقسیم شدند. استئوآرتریت از طریق جراحی در موش ها القاء و سپس موش های مدل استئوآرتریت به ۵ زیر گروه ۷ سری شامل کنترل، سالین، سلول بنیادی، تمرین هوازی و سلول بنیادی + تمرین هوازی، تقسیم شدند. برنامه تمرین هوازی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته

انجام شد. شاخص های SOD، CAT و MDA بافت قلب موش ها به روش الایزا اندازه گیری شد. نتایج با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یکراهه تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها:

غلظت MDA در گروه های کنترل بیمار و سالین در مقایسه با سایر گروه ها به طور معنی داری بیشتر و غلظت های SOD و CAT در گروه های کنترل بیمار و سالین در مقایسه با سایر گروه ها به طور معنی داری کمتر بود ($P < 0.001$). تمرین هوازی و سلول بنیادی به تنهایی و یا تمرین هوازی همراه با سلول بنیادی، سبب افزایش معنی داری در غلظت های (CAT، SOD) و کاهش معنی داری در غلظت MDA گردید ($P < 0.001$).

نتیجه گیری:

استئوآرتریت سبب افزایش اکسایش سلول های قلبی می گردد. اگرچه سلول بنیادی دارای اثرات ضد اکسایشی می باشد، اما درمان ترکیبی آن با تمرین هوازی موثرتر می باشد.

واژگان کلیدی: استئوآرتریت، استرس اکسایشی، سلول بنیادی، تمرین هوازی

مقدمه

استئوآرتریت^۱ یک بیماری پیشرونده و تضعیف کننده مفصل است که پیش بینی می شود تا سال ۲۰۴۰ بیش از ۲۵ درصد جمعیت جهان به آن مبتلا شوند (۱). استئوآرتریت تنها یک بیماری تخریبی نیست بلکه آن را یک پدیده فعال بیومکانیکی، بیوشیمیایی و سلولی تلقی می کنند. تغییرات تخریبی در مفاصل التهابی با تولید بیش از حد سایتوکین های پیش التهابی همراه است (۲). به علت افزایش شیوع استئوآرتریت در سنین بالا، این بیماری با بیماریهای زیادی همراه است. شواهد نشانگر این است که افراد مبتلا به استئوآرتریت در معرض خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی هستند (۳). نتایج مطالعات نشان می دهد که ۲۳ درصد از مبتلایان به بیماری های عروق کرونری قلب، دچار استئوآرتریت بوده اند (۴). با وجود اینکه استئوآرتریت اغلب به عنوان یک بیماری دژنراتیو شناخته می شود، مطالعات اخیر نشان داده اند که التهاب سینوویال در پیشرفت مراحل اولیه این بیماری نقش دارد (۵). التهاب سیستمیک که در استئوآرتریت وجود دارد، می تواند یکی از فاکتورهای خطر مرتبط با بیماری قلبی - عروقی باشد (۳). نتایج مطالعات نشان می دهد استئوآرتریت یک عامل خطر قابل توجه برای بیماری های قلبی عروقی است که با بیماری های قلبی - عروقی از جمله آنژین صدری^۲، نارسایی احتقانی قلب (CHF)، انفارکتوس میوکارد (MI) و بیماری عروقی محیطی در ارتباط است (۶). ریسک فاکتورهای شناخته شده برای بیماریهای قلبی - عروقی از جمله: سن بالا، چاقی و دیابت نوع ۲ نیز با ایجاد و پیشرفت استئوآرتریت مرتبط بوده اند (۷). مطالعات نشان داده است که پروتئین Zr۹Ig که یک پروتئین انتقال دهنده غشایی موجود در پلاک شریانی کاروتید انسان است، در پوشش سینوویال هم وجود دارد و این اکتشاف احتمال ارتباط

^۱ - osteoarthritis

^۲ - Angina pectoris

پاتولوژیک بین استئوآرتریت و بیماری قلبی - عروقی را قویتر می کند. تحریک $Z\alpha Ig$ باعث بیان اینترلوکین ۸ (IL-۸) و کموکاین (MCP-۱)^۱ می شود. این فاکتورها باعث مهاجرت سلولهای التهابی به نواحی آسیب دیده شده و القاء متالوپروتئیناز ۹ (MMP-۹) را گسترش می دهند که در تخریب غضروف و تخریب ماتریکس خارج سلولی (ECM)^۲، سهمیم است (۸). استئوآرتریت به عنوان یک پیش بینی کننده مهم برای بیماری های قلبی عروقی در افراد است (۹). از آنجا که شیوع استئوآرتریت در افراد میانسال در حال افزایش است، و به نظر می رسد مداخلات با هدف بهبود علائم استئوآرتریت از نظر درمان بیماری های قلبی - عروقی نیز موثر است، در نتیجه مطالعات بیشتر می تواند در روشن کردن بیشتر خطر بیماریهای قلبی عروقی در مبتلایان به استئوآرتریت تاثیر گذار باشد (۱۰).

استرس اکسیداتیو در واقع عدم تعادل بین اکسیدان ها و آنتی اکسیدان ها می باشد که طی آن در وضعیت ردوکس بدن و واکنش های اکسایش - کاهش اختلال به وجود می آید. استرس اکسیداتیو از فاکتورهای اصلی پیشرفت تخریب غضروف مفصلی می باشد (۱۱). مالون دی آلدئید MDA^۳ به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و بیومارکر اصلی استرس اکسیداتیو محسوب می شود. ارتباط مثبت معنی داری بین سطوح پراکسیدانی مالون دی آلدئید و شدت بیماری استئوآرتریت وجود دارد. افزایش سطوح مالون دی آلدئید مایع سینوویال باعث افزایش استرس اکسیداتیو شده و نقش مهمی در آسیب شناسی استئوآرتریت دارد. بنابراین سطوح مالون دی آلدئید سینوویال به عنوان شاخصی برای ارزیابی شدت بیماری استئوآرتریت مورد استفاده قرار می گیرد (۱۲). علاوه بر این، استرس اکسیداتیو نقش اصلی در شروع و

^۱ - Monocyte chemoattractant protein-۱

^۲ - extracellular matrix

^۳ - Malondialdehyde

پیشرفت بیماری استئوآرتریت ایفا می کند و منجر به تخریب میتوکندری می شود. جلوگیری از این رخداد، وابسته به هماهنگی خوب سیستم آنتی اکسیدانی آنزیمی در کندروسیت هاست (۱۳). نتایج مطالعات نشان می دهد که فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)^۱، گلوکاتایون پر اکسیداز (GPx)^۲ و کاتالاز (CAT)^۳ در مبتلایان به استئوآرتریت به طور معنی داری کاهش می یابد (۱۴). استرس اکسیداتیو ناشی از گونه های اکسیژن فعال (ROS)^۴، قادر به اکسیداسیون و متعاقباً مختل کردن هموستاز غضروف، گسترش کاتابولیسم از طریق القای مرگ سلولی و آسیب رساندن به اجزای بیشمار مفصل است (۱۵). استرس اکسیداتیو یکی از موانع بزرگ در برابر ترمیم غضروف در استئوآرتریت است. عوامل آنتی اکسیدان می توانند نقش حیاتی در برطرف کردن این مشکل بازی کنند (۱۶). استرس های اکسیداتیو-نیتروزاتیو^۵ در التهاب غشاء سینوویال و پاتوفیزیولوژی استئوآرتریت تاثیر گذار هستند و باعث تخریب غضروف می شوند (۱۷). در پاسخ به تحریک سایتوکاین ها، نیتریک اکساید (NO)^۶ درون مفاصل تولید می شود و تأثیراتی روی سلول های سینوویال و اعمال کندروسیت ها می گذارد که سبب آغاز تخریب غضروف مفصلی می گردد. این تأثیرات روی سلولهای سینوویال و کندروسیت ها شامل مهار سنتز کلاژن و پروتئوگلیکان، فعال شدن متالوپروتئینازها، فعال سازی آنزیم های تخریب کننده ماتریکس خارج سلولی (ECM)، غضروف مفصلی و اگریکانازها، افزایش حساسیت به آسیب و آپوپتوز^۷ کندروسیت می باشد

^۱ - Superoxide dismutase

^۲ - Glutathione peroxidase

^۳ - Catalase

^۴ - Reactive Oxygen Species

^۵ - Oxidative-nitrosative stress

^۶ - Nitric oxide

^۷ - Apoptosis

(۱۸). نتایج مطالعات نشان می دهد که گونه های فعال اکسیژن (ROS)^۱، بیان TNF- α و IL- β را در کندروسیت ها افزایش داده و تخریب غضروف مفصلی را در استئوآرتریت سرعت می بخشند. همچنین ROS قادر است، NADPH^۲ اکسیداز ۴ را فعال کرده و باعث القاء آپوپتوز کندروسیت ها و افزایش بیان MMP-۱۳ گردد (۱۹).

با توجه به اینکه استئوآرتریت هزینه های سنگینی را به خود بیمار و همچنین سیستم بهداشت و درمان تحمیل می کند. بنابراین یک نیاز مشخص برای یافتن راهکارهای جدید، مقرون به صرفه و مؤثر با عوارض کمتر، به عنوان جایگزین برای درمان های قبلی الزامی می باشد. بررسی ها درخصوص روش های درمانی استئوآرتریت نشان دهنده شیوع روش های غیر جراحی و کمتر تهاجمی در سطح وسیعی است که می توان به تزریق سلول های بنیادی و پلاسمای سرشار از پلاکت، تمرینات ورزشی، تزریق هیالورونیک اسید اشاره نمود. قابلیت استخراج و تکثیر سلولهای بنیادی مزانشیمی (MSCs)^۳ به مقادیر بالا و امکان تمایز به سلولهای مختلف خصوصا سلولهای کندروژنیک^۴، سلولهای مزانشیمال را به عنوان مناسب ترین گزینه برای ترمیم بافت غضروف های آسیب دیده مطرح ساخته است (۲۰، ۲۱). مطالعات متعدد در زمینه پیوند داخل مفصلی سلول های بنیادی در بیماران دچار استئوآرتریت نشان دهنده اثرات بسیار خوب سلول های بنیادی و بهبود کیفیت زندگی بیماران بوده است (۲۰، ۲۱). همچنین تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی، کاهش تخریب غضروف مفصلی را در بیماران استئوآرتریت در پی داشته است (۱).

^۱ - Reactive oxygen species

^۲ - nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase- ϵ

^۳ - Mesenchymel stem cells

^۴ - chondrogenic

نتایج مطالعات نشان می دهد فعالیت هوازی به مدت ۸ هفته در محافظت از غضروف مفصلی در حیوانات مدل استئوآرتریت تاثیر گذار بوده است و باعث افزایش فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و میلو پراکسیداز (MPO)^۱، و تقویت سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی شده است (۲۲). همچنین نشان داده شده است که تمرینات هوازی با شدت متوسط، از طریق کاهش سطح مالون دی آلدئید (MDA)، به بهبود عملکرد کندروسیت ها در استئوآرتریت می انجامد (۲۳). تاکنون مطالعات متعددی تاثیر درمانی تمرینات هوازی را در درمان استئوآرتریت مورد بررسی قرار داده اند. نتایج این تحقیقات نشان دهنده تاثیر تمرینات هوازی در کاهش شاخص های التهابی و اکسایشی در مفصل در گیر عارضه استئوآرتریت بوده است. در تحقیقات مربوط به استئوآرتریت معمولاً تغییرات شاخص های اکسایشی و التهابی مفصل مربوطه مورد ارزیابی قرار گرفته است و تغییرات در بافت های دیگر کمتر مورد ارزیابی قرار گرفته است. از آنجا که استئوآرتریت با افزایش سطوح شاخص های اکسایشی و التهابی در ارتباط است و مطالعات نشان داده اند که تزریق سلول های بنیادی و فعالیت های هوازی در کاهش شاخص های اکسایشی و التهابی استئوآرتریت مفاصل در گیر عارضه تاثیر گذار بوده است، اما تاکنون تاثیر تزریق سلول های بنیادی و ترکیب آن با فعالیت هوازی بر شاخص های اکسایشی و التهابی، در بافتی غیر از بافت در گیر عارضه استئوآرتریت، مورد بررسی قرار نگرفته است. با توجه به ارتباط احتمالی متقابل میان استئوآرتریت و بیماری قلبی - عروقی، این پژوهش در پی پاسخ با این سوال است که آیا تمرین هوازی و سلول های بنیادی می توانند بر متغیرهای اکسایشی و ضد اکسایشی بافت قلب در موش مدل استئوآرتریت تاثیر گذار باشند یا خیر؟

^۱ - Myeloperoxidase

بخش اول: مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۲ سر موش نر بالغ نژاد ویستار (۶ تا ۸ هفته ای)، با میانگین وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم که تکثیر آنها در مرکز پژوهش دانشگاه آزاد واحد ساری انجام شده بود، انتخاب و وارد پژوهش شدند. حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی انتخاب گردید. موش های مورد مطالعه در طی مراحل پژوهش در قفس های پلی کربنات به ابعاد (۱۵ × ۱۵ × ۳۰ cm)، در یک شرایط آب و هوایی کنترل شده (دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد، رطوبت 50 ± 5 درصد، و یک سیکل شب و روز ۱۲:۱۲) و با رژیم غذایی استاندارد و آب مورد نیاز در شرایط آزمایشگاهی و تهویه مناسب نگهداری شدند. همه آزمایش های مربوط به حیوانات با توجه به دستورالعمل اخلاقی قوانین هلسینکی و مجوز معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد واحد ساری انجام شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه تایید گردید (NO.۱۹.۳۳.۲۰۱۸).

بخش دوم: جداسازی سلولهای بنیادی مزانشیمی موش

از ویژگیهای منحصر به فرد سلولهای بنیادی مزانشیمی که از آن در جداسازی استفاده شده است توانایی چسبیدن به پلاستیک است. در مطالعه حاضر با بهینه سازی روش چسبیدن به سطح ظرف پلاستیکی، جمعیت هموزن سلولهای بنیادی مزانشیمی با روش اسپره کردن از مغز استخوان موش جداسازی شد. اساس این روش بر تعویض مداوم محیط کشت بلافاصله پس از کشت سلولهای مغز استخوان است (۲۴،۲۰).

بخش سوم: روش تهیه سلولهای بنیادی

موش های نر بالغ نژاد ویستار سالم ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرمی طبق مصوبه کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی کشته شدند، استخوان های ران و درشت نی جدا گردید و عضلات و بافت نرم اطراف پاک شد و داخل محیط DMEM^۱ قرار داده شد. لوله محتوی استخوانهای ران و درشت نی بر روی یخ قرار داده شده و به زیر هود منتقل گردید. دو انتهای استخوانها قطع گردیده و با استفاده از سرنگ و سرسوزن شماره ۲۲ مغز استخوان خارج گردید و در دو میلی لیتر HBSS^۲ حل گردید. در مرحله بعد سلولها با تراکم ۲۵×۱۰۶ سلول در خانه در ظروف شش خانه ای کشت گردیدند. محیط مورد استفاده DMEM^۱، حاوی سرم جنین گاوی FBS^۳، ۱۵٪ و آنتی بیوتیک های پنسیلین و استرپتومایسین بود. به فاصله سه ساعت بعد از کشت سلولها، به آرامی محیط کشت سلولها تعویض گردید. در ادامه در یک دوره ۷۲ ساعته، هر هشت ساعت یک بار محیط کشت سلولها تعویض گردید. این کشت تا زمان پر شدن نسبی ظرف توسط سلولهای فیروبلاستی نگهداری شد. به مدت دو هفته، هر سه روز یکبار محیط کشت سلولها تعویض شد و در پایان این مدت، پاساژ اول انجام گرفت. سلولهای کنده شده از محیط کشت تحت عنوان پاساژ اول از نظر ویژگیهای تمایزی و مارکرهای سطح سلولی مورد بررسی قرار گرفتند. به منظور اثبات ماهیت مزانشیمی، سلولها به دودمانهای مزانشیمی تمایز داده شدند. در ضمن سلول مورد نظر از نظر کلونوزنیک بودن و آنتی ژنهای سطح سلول مورد ارزیابی قرار گرفت. در پاساژهای بعدی نیز مورفولوژی سلول ها به صورت دو کی شکل دیده شد. این اعمال تا پاساژ سوم ادامه

^۱ - Dulbecco's Modified Eagle's Medium

^۲ - Hanks' Balanced Salts Solution

^۳ - Fetal bovine serum

یافت. و خلوص سلول ها به بالاتر از ۹۰ درصد رسید. در مجموع عدم بیان مارکرهای شاخص سلول های خونی، مورفولوژی دوکی شکل سلولها، کلونوژنیک بودن و توان تکثیر بالا و تمایز به دودمانهای مزانشیمی (استخوان و چربی) ما را متقاعد ساخت سلولهای به دست آمده در این مطالعه جمعیت خالص از سلولهای بنیادی مزانشیمی می باشند (۲۴،۲۰).

بخش چهارم: روش القاء استئوآرتریت

امروزه به صورت گسترده از مدل سازی های جراحی جهت القاء استئوآرتریت استفاده می شود که همگی ناپایداری مفصل را سبب می شود. این روش باعث بی ثباتی مفصل، تحلیل پروتئوگلیکان و کندروسیت شده و تخریب مفصل را در پی دارد (۲۵). به منظور القاء استئوآرتریت از روش ژائو و همکاران استفاده شد (۲۶). موش ها با تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلازین با دوز ۶۰ و ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیهوش و زانوی پای راست آنها تراشیده شد. یک برش عمودی به طول ۱ سانتیمتر در بخش داخلی زانوی پای راست ایجاد گردید. پس از کنار زدن پوست، لیگامان داخلی جانبی زانو کنار زده شده تا مینیسک داخلی مشاهده شود. سپس با ایجاد یک برش که به صورت ناقص منجر به پارگی و ایجاد آسیب در مینیسک شود مدل استئوآرتریت القاء و مجددا ناحیه با روش استریل بخیه زده شد. پس از القاء، تا سه هفته دوره ریکاوری در نظر گرفته شد. موش ها بعد از جراحی به قفس های پلاستیکی جداگانه منتقل شدند و مراقبت های پس از عمل جراحی مناسب اعمال گردید. تمام مراحل در کمترین میزان درد وارده به حیوان، طبق اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. بر اساس مطالعات پس از ۳ هفته ضایعه استئوآرتریت ایجاد می شود (۲۷). موش های مدل استئوآرتریت به صورت تصادفی به ۵ گروه ۷ سری شامل کنترل- بیمار، سالین- بیمار، تمرین هوازی- بیمار، سلول بنیادی- بیمار و تمرین هوازی+ سلول بنیادی- بیمار

تقسیم شدند. ۷ سر موش نیز به عنوان گروه کنترل سالم در نظر گرفته شد. سپس برای موش هایی که در گروه های سلول بنیادی بودند، تعداد $10^6 \times 1$ سلول بنیادی به ازای یک کیلو گرم وزن بدن موش در پاساژ ۳ آماده سازی شده و به فضای مفصلی آنها تزریق شد (۲۴،۲۰). همچنین با توجه به اثرات احتمالی ناشی از تزریق در گروه های دریافت کننده سلول بنیادی، به منظور یکسان سازی شرایط برای همه آزمودنی ها، گروه سالین نیز به همان میزان سالین (سدیم کلراید ۰.۹ درصد) دریافت کرد. چهار هفته بعد از القاء استئوآرتریت برنامه ورزشی شروع شد.

بخش پنجم: برنامه تمرین ورزشی

مرحله اول (مرحله آشنایی): یک ماه بعد از عمل جراحی یک هفته صرف آشنایی و سازگاری با محیط پژوهش و نوار گردان شد. بدین منظور موش ها در این مرحله ۳ روز در هفته، به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۶ متر در دقیقه حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد Vo_{2max} و شیب صفر درصد روی تردمیل فعالیت کردند. هیچ محرکی برای به حرکت درآوردن موش ها اعمال نشد.

برنامه تمرین به مدت ۸ هفته و ۳ روز در هفته شامل ۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل بدون شیب با سرعت ۱۶ متر در دقیقه در هفته اول که با رعایت اصل اضافه بار به صورت پیشرونده مدت تمرین به ۵۰ دقیقه در هفته هشتم رسید (جدول ۱). همچنین، پنج دقیقه با سرعت ۸ متر در دقیقه، قبل و بعد از تمرین برای گرم و سرد کردن حیوانات اختصاص یافت. گروه کنترل در طول اجرای تمرین فقط روی تردمیل ایستادند و دستگاه روشن نشد (۲۸).

جدول ۱. پروتکل تمرین

هفته هشتم	هفته هفتم	هفته ششم	هفته پنجم	هفته چهارم	هفته سوم	هفته دوم	هفته اول	سازگاری	عوامل تمرینی
۱۶	۱۶	۱۶	۱۶	۱۶	۱۶	۱۶	۱۶	۱۶	سرعت نوار گردان (متر/دقیقه)
۵۰	۵۰	۵۰	۵۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۱۰	مدت تمرین در هر جلسه (دقیقه)

بخش ششم: نمونه گیری بافت قلبی

پس از اتمام دوره تحقیق، تمام حیوانات با شرایط کاملاً مشابه و به دنبال ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۶۰ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن) و زایلوزین (۵ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن) کشته شدند. نمونه های قلبی (بطن چپ) جدا و در داخل فسفات بافر سالین (PH=۷) در دمای ۴ درجه سانتیگراد هموژنیزه شده و سپس به مدت ۱۵ دقیقه در دور ۱۲۰۰۰ rpm با دمای ۴ درجه سانتیگراد سانتریفوژ شدند. نهایتاً نمونه های حاصل سریعاً در دمای ۸۰- سانتیگراد ذخیره شده تا برای بررسی های بعدی جهت اندازه گیری شاخص های التهابی مورد مطالعه قرار گیرند. سطح شاخص اکسایشی MDA و همچنین شاخص های ضد اکسایشی کاتالاز و SOD توسط کیت های اختصاصی الایزا (شرکت ZellBio آلمان) و بر اساس پروتکل و دستورات شرکت سازنده اندازه گیری شد.

بخش هفتم: آنالیزهای آماری

آزمون شاپیرو - ویلک و آزمون لون نشان دادند که داده ها نرمال و از همگنی واریانس برخوردار هستند ($p > 0.05$). توصیف کمی داده ها به صورت میانگین و انحراف استاندارد انجام شد. برای بررسی تغییرات معنی داری هر یک از متغیرهای تحقیق، بین گروههای مختلف، از روش آنالیز واریانس یک راهه و در صورت مشاهده تفاوت معنی دار آماری از آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. سطح معنی داری برای تمام محاسبات $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار ۲۰ SPSS انجام شد.

بخش هشتم: یافته ها

نتایج اثر هشت هفته تمرین هوازی همراه با سلول های بنیادی بر غلظت کاتالاز، SOD و MDA قلبی در موشهای مدل استئوآرتریت در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. مقایسه متغیرهای تحقیق در گروههای شش گانه

بر اساس آزمون تحلیل واریانس یکراهه

Sig	F	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مربعات		
۰.۰۰۱ [*]	۴۸.۷۱۷	۴۸۶۸.۳۰۴	۵	۲۴۳۴۱.۵۲۱	بین گروهی	غلطت Catalase (ng/mg)
		۹۹.۹۲۹	۳۶	۳۵۹۷.۴۵۷	درون گروهی	
			۴۱	۲۷۹۳۸.۹۷۸	مجموع	
۰.۰۰۱ [*]	۱۶.۷۰۰	۶۳۷.۱۳۵	۵	۳۱۸۵.۶۷۷	بین گروهی	غلطت SOD (u/mg)
		۳۸.۱۵۳	۳۶	۱۳۷۳.۴۹۴	درون گروهی	
			۴۱	۴۵۵۹.۱۷۱	مجموع	
۰.۰۰۱ [*]	۲۱.۷۰۴	۴۱۸.۶۶۵	۵	۲۰۹۳.۳۲۵	بین گروهی	غلطت MDA (nmol/g)
		۱۹.۲۹۰	۳۶	۶۹۴.۴۴۰	درون گروهی	
			۴۱	۲۷۸۷.۷۶۵	مجموع	

علامت * نشانگر معنی داری شاخص های مورد مطالعه در سطح $P \leq 0.05$ است.

نتایج نشان داد که تفاوت معنی داری در غلظت کاتالاز ($F=48.717$ ، $Sig=0.001$)، SOD ($F=16.700$ ، $Sig=0.001$) و MDA ($F=21.704$ ، $Sig=0.001$) قلبی در موشهای مدل استئوآرتریت بین گروههای کنترل، بیمار، سالین، سلول، تمرین و تمرین - سلول بعد از هشت هفته تمرین هوازی همراه با سلول های بنیادی وجود دارد. به عبارتی، هشت هفته تمرین هوازی همراه با سلول های بنیادی بر غلظت کاتالاز، SOD و MDA در بافت قلب موشهای مدل استئوآرتریت تاثیر گذار بوده است.

با توجه به معنی دار بودن آماره فیشر، جهت مشخص کردن تفاوت های بین گروهی از آزمون پس تعقیبی توکی استفاده شد.

[illegible]

علامت * نشانگر معنی داری شاخص های مورد مطالعه در سطح $P \leq 0.05$ است.

نتایج نشان داد که غلظت Catalase در گروه کنترل سالم با غلظت Catalase در گروه های بیمار، سالین، سلول، تمرین و تمرین - سلول متفاوت است، غلظت Catalase در گروه بیمار با غلظت Catalase در گروه های سلول، تمرین و تمرین - سلول متفاوت است. همچنین غلظت Catalase در گروه سالین با غلظت Catalase در گروه های سلول، تمرین و تمرین - سلول متفاوت می باشد. تمرین هوازی به تنهایی، تزریق سلول بنیادی به تنهایی و تمرین هوازی همراه با سلول بنیادی، سبب افزایش معنی داری در میانگین غلظت کاتالاز قلبی در موشهای مدل استئوآرتریت در مقایسه با گروههای بیمار و سالین گردید. اما اختلاف معنی داری در میانگین غلظت کاتالاز بین گروه های دریافت کننده سلول بنیادی، تمرین هوازی و تمرین هوازی + سلول بنیادی مشاهده نگردید.

نتایج نشان داد که غلظت SOD در گروه کنترل سالم با غلظت SOD در گروه های بیمار، سالین و سلول متفاوت است، غلظت SOD در گروه بیمار با غلظت SOD در گروه های سلول، تمرین و تمرین - سلول متفاوت است همچنین غلظت SOD در گروه سالین با غلظت SOD در گروه های سلول، تمرین و تمرین - سلول متفاوت می باشد. تمرین هوازی به تنهایی، تزریق سلول بنیادی به تنهایی و تمرین هوازی همراه با سلول بنیادی، سبب افزایش معنی داری در میانگین غلظت SOD در موشهای مدل استئوآرتریت در مقایسه با گروههای بیمار و سالین گردید. اما اختلاف معنی داری در میانگین غلظت SOD بین گروه های دریافت کننده سلول بنیادی، تمرین هوازی و تمرین هوازی + سلول بنیادی مشاهده نگردید.

نتایج نشان داد که غلظت MDA در گروه کنترل سالم با غلظت MDA در گروه های بیمار، سالین و سلول متفاوت است، غلظت MDA در گروه بیمار با غلظت MDA در گروه های سلول، تمرین و تمرین - سلول متفاوت است همچنین غلظت MDA در گروه سالین با غلظت MDA در گروه های سلول، تمرین و تمرین - سلول متفاوت می باشد. تمرین هوازی به تنهایی، تزریق سلول بنیادی به تنهایی و بویژه تمرین هوازی همراه با سلول بنیادی سبب کاهش معنی داری در میانگین غلظت MDA در موشهای مدل استئوآرتریت در مقایسه با گروههای بیمار و سالین گردید. اما اختلاف معنی داری در میانگین غلظت کاتالاز بین گروه های دریافت کننده سلول بنیادی، تمرین هوازی و تمرین هوازی + سلول بنیادی مشاهده نگردید. هر چند گروه ترکیبی تمرین هوازی + سلول بنیادی کاهش نسبتاً بیشتری را در غلظت MDA نشان داد.

بخش نهم: بحث و تحلیل علمی موضوع

در این تحقیق، تاثیر تزریق سلول های بنیادی به تنهایی و یا همراه با تمرین هوازی بر روی تغییرات شاخص های اکسایشی و ضد اکسایشی بافت قلبی در موش های مدل استئوآرتریت مورد بررسی قرار گرفته است. بر اساس یافته های این پژوهش، استئوآرتریت با افزایش شاخص اکسایشی MDA و کاهش شاخص های ضد اکسایشی SOD و کاتالاز در بافت قلب موش های مدل استئوآرتریت همراه است. نتایج این تحقیق نشان داد که اثر هشت هفته تمرین هوازی به همراه سلول های بنیادی موجب افزایش معنی دار شاخص های ضد اکسایشی SOD و کاتالاز و کاهش معنی دار شاخص اکسایشی MDA در بافت قلب موش های مدل استئوآرتریت گردید. نتایج حاصل از تحقیق حاضر دال بر این می باشد که افزایش غلظت شاخص اکسایشی MDA و کاهش غلظت شاخص های ضد اکسایشی SOD و

کاتالاز احتمالاً یکی از مکانیسم های اثر استئوآرتریت بر روی بافت قلب می باشد که می تواند با اکسایش سلول های قلبی همراه باشد.

نتایج حاصل از تحقیقات انجام شده که به آنها اشاره خواهد شد تا حدود زیادی مشابه یافته های پژوهش حاضر می باشد. با این تفاوت که در این تحقیق بیومارکرهای اکسایشی و ضد اکسایشی در بافت قلبی مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج این تحقیق نشان داد که اکسایش قلبی در موش های دریافت کننده سلول بنیادی به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل- بیمار کاهش یافته بود. این اثرات با کاهش معنی دار MDA و افزایش معنی دار SOD و کاتالاز همراه بوده است. اگر چه تزریق سلول های بنیادی و یا تمرین هوازی به تنهایی سبب بهبود در وضعیت اکسایشی سلول های بافت قلبی گردید، اما تجویز ترکیبی سلول های بنیادی همراه با تمرین هوازی، موثر تر بود.

تاکنون مطالعات متعددی تاثیر درمانی سلول های بنیادی را در درمان استئوآرتریت مورد بررسی قرار داده اند. برای مثال ژویو و همکاران (۲۰۱۸)^۱، به بررسی تاثیر سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی (ADMSCs)^۲، بر موش های مدل استئوآرتریت زانو پرداختند. نتایج نشان داد که ADMSCs، استئوآرتریت و تحلیل غضروفی را کاهش داده است. ADMSCs بیان کلاژن نوع ۲ (COL۲)^۳ و فاکتور غضروف ساز ساکس ۹ (SOX۹)^۴ را افزایش داد در حالی که باعث تنظیم کاهشی متالوپروتئیناز ۱۳ (MMP۱۳)^۵ و IL-۱β در کندروسیت های تحریک شده و کاهش سایتوکین های پیش التهابی IL-۱β, IL-۶ و

^۱ - Zhou and et al

^۲ - Adipose derived mesenchymal stem cells

^۳ - Type-II collagen

^۴ - SRY (sex determining region Y)-box ۹

^۵ - matrix metalloproteinase-۱۳

TNF- α شد (۲۹). در یک پژوهش تحلیلی چاهال^۱ و همکاران (۲۰۱۹)، دریافتند که تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی باعث افزایش معنی دار سطوح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)^۲ و کاهش معنی دار سایتوکین التهابی IL-۱۲ در زنان مبتلا به استئوآرتریت متوسط زانو شده است. همچنین پیشنهاد کردند که سلول های بنیادی، گیرنده های آدیپونکتین (APN)^۳ را که بر روی مونوسیت ها و ماکروفاژهای مفصل آرتری قرار دارند فعال می نمایند. با توجه به کاهش سطوح ماکروفاژها و مونوسیت های پیش التهابی مایع سینوئال و همچنین کاهش سایتوکین پیش التهابی IL-۱۲، نویسندگان بیان کردند که، اصولاً سلولهای بنیادی مزانشیمی به عنوان کاهنده التهاب سینوئال عمل می کنند. همچنین نتایج نشان داد که تزریق دوزهای بیشتر سلولهای بنیادی (۵۰ میلیون)، در مقایسه با دوزهای کمتر (۱۰ میلیون)، اثرات محافظتی بیشتری بر غضروف مفصلی دارد (۱). آدیپونکتین حساسیت به انسولین را افزایش می دهد. انسولین، کندروبلاست ها و کندروسیت ها را تحریک می کند تا پروتئوگلیکان ها را که برای عملکرد مناسب غضروف ها ضروری هستند ترشح کنند. (۳۰).

سن تنو^۴ و همکاران (۲۰۱۹)، به مقایسه تاثیر سلول های بنیادی حاصل از تغلیظ مغز استخوان و پلاسمای غنی از پلاکت در مقایسه با تمرین بر درمان بیماران دارای استئوآرتریت ملایم زانو پرداختند. برنامه تمرینی شامل ۶ هفته تمرین مقاومتی برای اندام تحتانی و همچنین تمرینات هوازی شامل پیاده روی، قدم زدن در آب و دوچرخه سواری بود. نتایج نشان داد با وجودی که تمرین درمانی دارای اثرات عملکردی خوبی است، اما تغلیظ مغز استخوان و پلاسمای غنی از پلاکت، تاثیر بیشتری بر درمان بیماران دارای استئوآرتریت ملایم زانو دارد (۳۱). همچنین

^۱ - chahal and et al

^۲ - Vascular endothelial growth factor

^۳ - Adiponectin

^۴ - Centeno and et al

گیبس^۱ و همکاران (۲۰۱۵)، در پژوهشی مشابه، ترکیب سلول درمانی، پلاسمای غنی از پلاکت و تمرین درمانی را در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو مورد بررسی قرار دادند. ۳ ماه پس از تزریق سلول های بنیادی و پلاسمای غنی از پلاکت، برنامه فعالیت بدنی متوسط انجام شد. برنامه تمرینی آنان شامل ترکیبی از تمرینات در آب و تمرینات مقاومتی، ایزوکتیک و تمرینات هوازی به مدت ۴ ماه بود. نتایج نشان داد که ترکیب این سه روش در کاهش درد و التهاب، کیفیت زندگی و بازبایی حرکت در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو موثر بوده است. علاوه بر این ترکیب سلول های بنیادی و تمرین درمانی نتایج بهتری را در مقیاس های درد، کیفیت زندگی، عملکرد بدنی و تحرک به دنبال داشت (۳۲).

در مورد نقش ورزش در بهبود استئوآرتریت نیز تحقیقات متعددی روی مدل های انسانی و حیوانی انجام شده که تقریباً در مورد اثربخشی تمرین هوازی با شدت متوسط، اکثر مطالعات با یکدیگر توافق نظر دارند. یوسی راسی^۲ و همکاران (۲۰۱۷)، عنوان کردند که برنامه های تمرینی با تمرکز بر بهبود ظرفیت هوازی، قدرت عضلات چهار سر ران یا عملکرد اندام تحتانی، درمان بهینه برای استئوآرتریت زانو در نظر گرفته شده است (۳۳). در حالی که نتایج برخی از تحقیقات، از نقش مخرب تمرین شدید در بروز استئوآرتریت حکایت دارند. نتایج مطالعات نشان می دهد که اثر مثبت تمرین با شدت کم و متوسط، احتمالاً به دلیل کاهش سطح مرگ سلولی کندروسیت ها مربوط به پروتئین شوک گرمایی ۷۰ (Hsp۷۰)، از طریق ظرفیت های آنتی-آپوپتوتیک بوده است (۳۴). برای مثال گالوئیس^۳ و همکاران (۲۰۰۴)، در پژوهشی دریافتند که فعالیت بدنی منظم (سبک و متوسط)، شامل دویدن روی تردمیل به مدت

^۱ - Gibbs and et al

^۲ - Uusi- Rasi and et al

^۳ - Galois and et al

۴ هفته و ۵ روز در هفته با سرعت ثابت ۳۰ cm/s و مدت های ۱۵ دقیقه و ۳۰ دقیقه، تاثیرات سودمندی بر کندروسیت موش های مدل استئوآرتریت دارد. برعکس یک تمرین شدید (سرعت ثابت ۳۰ cm/s و مدت ۶۰ دقیقه)، این اثر محافظتی را از بین می برد. این اثر محافظتی می تواند به سطوح کاهش یافته آپوپتوز کندروسیت ها (کاهش کاسپاز-۳)، به واسطه افزایش ظرفیت های ضد آپوپتوزی از طریق بیش بیان $Hsp70$ مربوط باشد (۲۵).

سیفونتس^۱ و همکاران (۲۰۱۰)، در پژوهشی، تاثیر فعالیت منظم بر کاهش استرس اکسیداتیو و تغییرات هیستولوژیک را در موش های مدل استئوآرتریت مورد بررسی قرار دادند. برنامه تمرینی شامل ۸ هفته دویدن روی تردمیل به مدت ۳ روز در هفته و ۵۰ دقیقه در روز با شیب یک درصد و سرعت ۱۳ متر بر دقیقه بود. نتایج نشان داد که فعالیت بدنی در محافظت از غضروف مفصلی تاثیر گذار است و باعث افزایش سیستم آنتی اکسیدانی می شود. نویسندگان بیان کردند که دلیل این موضوع احتمالاً ناشی از افزایش فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز (SOD)^۲ و میلو پراکسیداز (MPO)^۳، می باشد. و همچنین بیان کردند که نیروهای کششی به عنوان سیگنال های ضد التهابی و ضد اکسایشی قوی عمل می کنند و باعث مهار $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ شده و از رونویسی ژن های پیش التهابی جلوگیری به عمل می آورند؛ و باعث القاء تغییرات آنابولیکی در بافت می شوند. (۲۲). نتایج تحقیق سیفونتس و همکاران هم از لحاظ افزایش شاخص های ضد اکسیداتیو و هم از لحاظ شدت و مدت تمرین تقریباً با تحقیق حاضر همخوانی دارد. در پژوهشی دیگر آسیس^۴ و همکاران (۲۰۱۸)، نشان دادند تمرین هوازی به مدت ۸ هفته و ۳ روز در هفته با شدت ۱۶ متر بر دقیقه و به مدت ۵۰

^۱ - Cifuentes and et al

^۲ - Superoxide Dismutase

^۳ - Myeloperoxidase

^۴ - Assis and et al

دقیقه در روز، بیان ژن آنزیم نیتریک اکساید سینتاز (iNOS) را که در ایجاد استرس اکسایشی دخیل است، کاهش داده است (۳۵). نتایج مطالعه بهاتی^۱ و همکاران (۲۰۱۶)، نشان داد که استرس های اکسیداتیو مانع اصلی ترمیم غضروف در استئوآرتریت هستند و عوامل آنتی اکسیدانی نقش اساسی در این زمینه دارند. عوامل آنتی اکسیدانی می توانند قدرت درمانی سلول های بنیادی مزانشیمی را افزایش داده و از پیشرفت استئوآرتریت جلوگیری به عمل آورند و به صورت بالقوه، درمان استئوآرتریت را افزایش دهند (۱۶). لی^۲ و همکاران ۲۰۱۵ اثر تمرین با شدت های متفاوت را بر بیان نیتریک اکساید (NO)، مالون دی آلدئید (MDA) و سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) موش های مدل استئوآرتریت مورد بررسی قرار دادند. موشهای گروه تمرین کم شدت، دویدن را با سرعت ۵ متر بر دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه شروع کردند و سرعت حرکت بصورت تدریجی به ۱۵ متر بر دقیقه تا سرحد خستگی افزایش یافت. موشهایی که در گروه تمرین پر شدت قرار داشتند، با سرعت ۵ متر بر دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه شروع به دویدن کردند و سرعت حرکت بصورت تدریجی به ۳۵ متر بر دقیقه تا سرحد خستگی افزایش یافت. نتایج نشان داد که سطح SOD، ۲۴ ساعت پس از تمرین کم شدت، بیشتر از سطح آن در گروه با شدت زیاد بود. در حالیکه سطوح MDA و NO، ۲۴ ساعت پس از تمرین کم شدت، پایین تر از سطوح آن در گروه با شدت زیاد بود. روی هم رفته نتایج نشان داد که با افزایش شدت تمرین، فعالیت SOD در موشهای مدل استئوآرتریت به صورت تدریجی کاهش می یابد در حالیکه سطوح MDA و NO به صورت تدریجی افزایش می یابد. بنابراین دریافتند که افزایش شدت تمرین تاثیر وخیمی روی استئوآرتریت زانو دارد (۳۶). مارتینز^۳ و همکاران (۲۰۱۹)، اثر تمرین هوازی با شدت متوسط را بر شاخص ها و سازگاریهای

^۱ - Bhatti and et al

^۲ - Li and et al

^۳ - Martins and et al

عملکردی مفصل موشهای استئوآرتریتی، مورد بررسی قرار دادند. برنامه تمرین هوازی شامل دویدن روی تردمیل با شدت ۱۶ متر در دقیقه، سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته انجام شد. مدت زمان دویدن از ۳۰ به ۵۰ دقیقه در هفته چهارم افزایش یافت. نتایج نشان داد که تمرین هوازی با شدت متوسط، از طریق کاهش سطح تیوباربیتوریک اسید (TBARS) و مالون دی آلدئید (MDA) و تنظیم افزایشی سطح BDNF مفصل، به بهبود عملکرد کندروسیت ها در استئوآرتریت می انجامد. تمرینات هوازی، از طریق تعدیل التهاب، باعث تعادل وضعیت ردوکس، کاهش آسیب اکسیداتیو و بهبود عملکرد حرکتی می شود (۳۷). کیم^۱ و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که IL-1 β و TNF مسئول آسیب به میتوکندری، افزایش ROS و مرگ کندروسیت ها در استئوآرتریت هستند (۳۸). سطح بالای ROS می تواند باعث افزایش بیان سایتوکین ها و التهاب شود. ROS ممکن است باعث آغاز تخریب مفصلی و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها در کندروسیت ها شود. (۳۹). در استئوآرتریت، سایتوکین های التهابی تعادل بیوشیمیایی مفصل را تغییر می دهند و باعث نکرز کندروسیت ها می شوند. تولید و ترشح سایتوکین های کاتابولیک، تولید ROS را افزایش می دهند و عدم توازن ردوکس را به همراه دارد. رادیکالهای آزاد متقابلاً با DNA کندروسیت وارد عمل شده و باعث تغییر اجزاء سازنده سلولی از جمله پروتئوگلیکانها، کلاژن ها، اکسیداسیون پروتئین و تخریب غضروفی می شوند که ممکن است ضخامت مایع سینوویال و ساخت عناصر دیگر را به خطر بیاندازد (۴۰). مطالعات نشان می دهند که سطوح مالون دی آلدئید (MDA)، در سگ های مدل استئوآرتریت افزایش یافت است. این افزایش، تخریب کلاژن نوع II را به همراه داشته است؛ که دلالت بر ارتباط بین عدم توازن ردوکس و تخریب مفصلی دارد. آسیب اکسیداتیو می تواند به مرگ سلولی، تخریب سلولی، افزایش مولکول های اکسیداتیو، افزایش التهاب و

^۱ - Kim and et al

افزایش آپوپتوز کندروسیت منجر شود (۴۱، ۴۲، ۴۳). نتایج مطالعات نشان می‌دهد که سطوح پلاسمایی ROS در استئوآرتریت افزایش می‌یابد و برعکس ذخایر آنتی‌اکسیدانی کاهش می‌یابد. عدم توازن وضعیت ردوکس می‌تواند نقش اساسی در تخریب غضروف داشته باشد (۴۴ و ۴۵).

TNF- α باعث افزایش آپوپتوز از طریق القاء iNOS و نیتریک اکساید (NO)، در میوسیت‌های قلبی می‌شود. گزارش شده است که تعدادی از کاردیومیوپاتی‌ها با آسیب به DNA میتوکنندری در چرخه انتقال الکترونی و تنظیم منفی ROS در ارتباط هستند (۱۱). شواهد تجربی نشان می‌دهد که افزایش بیان ژن SOD 2 میتوکنندری، می‌تواند نقش مهمی در جلوگیری از آسیب‌های قلبی داشته باشد (۸). مطالعات نشان داده‌اند که بی‌اثر کردن پاسخ التهابی، از آپوپتوز کندروسیت و تخریب غضروف مفصلی جلوگیری به عمل می‌آورد. همچنین تمرینات هوازی و قدرتی از تحلیل رفتن غضروف جلوگیری کرده و سطح سرمی پروتئین ماتریس الیگومریک غضروف (COMP) که یکی از پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی است را در بیماران مبتلا به استئوآرتریت افزایش می‌دهند. که نشان‌دهنده تأثیر بر متابولیسم غضروف است (۴۶).

نتایج این مطالعه نشان داد که استئوآرتریت باعث افزایش استرس اکسیداتیو در بافت قلب موش‌های مدل استئوآرتریت شده است. با توجه به این که استئوآرتریت با افزایش عوامل اکسایشی و التهابی در ارتباط است و مطالعات ارتباط احتمالی متقابل میان استئوآرتریت و بیماری قلبی-عروقی را نشان داده‌اند، به نظر می‌رسد یکی از علت‌های احتمالی این ارتباط، می‌تواند به دلیل افزایش سطوح رادیکال‌های آزاد موجود در گردش خون سیستمی باشد که در اثر بیماری استئوآرتریت ایجاد می‌شود (۲). اگرچه مکانیسم واقعی تأثیر مثبت

تمرینات هوازی بر روی کاهش سطح استرس اکسیداتیو و التهاب هنوز به خوبی روشن نشده است، اما با توجه به نتایج تحقیقات صورت گرفته در مورد تاثیر تمرین هوازی بر استئوآرتریت می توان نتیجه گرفت که فعالیت هوازی از طریق تأثیر بر سطح سیتوکین های داخل مفصلی، افزایش پروتئین های ماتریکس خارج سلولی و افزایش بیان انواع کلاژن، از تحلیل رفتن غضروف جلوگیری به عمل آورده و می تواند اثر مستقیمی بر هموستاز غضروف داشته باشد. همچنین فعالیت هوازی باعث تغییر در بیان برخی از ژنها از جمله کاهش بیان شاخص های های اکسایشی، التهابی و افزایش بیان سایتوکین های ضد التهابی و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی در مفاصل در گیر عارضه استئوآرتریت شده است. همچنین تزریق سلول های بنیادی می تواند از طریق افزایش قابلیت رهایش فاکتورهای رشد و ترشح فاکتورها و سایتوکین ها به عنوان یک رویکرد درمانی با خواص ضد اکسایشی و ضدالتهابی در جهت کاهش التهاب و اکسایش در بافت قلبی بیماران مبتلا به استئوآرتریت مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به نتایج این پژوهش و مقایسه آن با دیگر تحقیقات صورت گرفته، می توان نتیجه گرفت که علت افزایش اکسایش و التهاب بافت قلب در استئوآرتریت، وجود التهاب سیستمیک و رادیکال های آزاد موجود در گردش خون است که ناشی از بیماری استئوآرتریت است؛ و احتمالاً سلول های بنیادی و تمرین هوازی توانسته اند از طریق کاهش التهاب سیستمیک و کاهش سطوح رادیکال های آزاد موجود در گردش خون، موجب کاهش التهاب و اکسایش در بافت قلبی موش های مدل استئوآرتریت شوند.

نتیجه گیری

یافته های مطالعه حاضر نشان می دهد که استئوآرتریت با افزایش شاخص اکسایشی MDA در بافت قلبی همراه می باشد. نتایج این تحقیق نشان می دهد که تاثیر همزمان تزریق سلول

های بنیادی و تمرین هوازی تا حدودی سبب افزایش بیشتری در غلظت فاکتور ضد اکسایشی کاتالاز و SOD گردید. با توجه به نتایج این پژوهش، لازم است در افرادی که دچار ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی هستند، بررسی از نظر استئوآرتریت برای شناسایی زودتر و اجرای برنامه‌های توانبخشی انجام شود. از طرف دیگر، در افراد مراجعه کننده به کلینیک‌های ارتوپدی و روماتولوژی، به شناسایی و درمان هرچه سریعتر ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی توجه شود. با توجه به بهبود بیشتر وضعیت اکسایشی در گروه تمرین هوازی + سلول بنیادی در این تحقیق، پیشنهاد می‌شود تحقیقات بیشتری در خصوص تاثیر تمرینات گوناگون ورزشی در افزایش قدرت درمانی سلول‌های بنیادی در بیماری‌های گوناگون صورت گیرد. همچنین با توجه به اینکه افزایش مقاومت به انسولین ممکن است در ایجاد استئوآرتریت موثر باشد پیشنهاد می‌شود مطالعاتی در این خصوص انجام شود.

منابع و مآخذ

۱. Chahal J, Gomez-Aristizabal A, Shashank K, Chaboureau A, Fazio A and et al. Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Patients with Osteoarthritis Results in Overall Improvement in Pain and Symptoms and Reduces Synovial Inflammation. *Stem Cells Transl Med.* ۲۰۱۹ Aug; ۸(۸):۷۴۶-۷۵۷. doi: ۱۰.۱۰۰۲/sctm.۱۸۰۱۸۳.
۲. Maghsodi moghadam M, Maghsodi H, Ebrahimi M, Ghanbari A, Hejazian SH. investigation of the Anti-inflammatory properties of Iranian *Nigella sativa* L in Reducing the Expression of pre- inflammatory Cytokines of $TNF-\alpha$ and $IL-1\alpha$ in human THP-۱ cells. *Journal of Ilam University of Medical Sciences.* ۲۰۱۷; ۱۴۷-۱۵۹. [Persian]
۳. Hasandokht T, Salari A, Salari A, Fazeli A, Ashkan M. Evaluation of Relation between Cardiovascular Risk Factors and Osteoarthritis; Results of the Cross Sectional Study. *Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences*, June, ۲۰۱۹; Vol. ۲۳, No ۲, Pages ۲۰۹-۲۱۵. [Persian]
۴. Prior JA, Jordan KP, Kadam UT. Associations between cardiovascular disease severity, osteoarthritis co-morbidity and physical health: a population-based study. *Rheumatology (Oxford).* ۲۰۱۴ Oct; ۵۳(۱۰):۱۷۹۴-۸۰۲. doi: ۱۰.۱۰۹۳/rheumatology/keu۱۷۵. Epub ۲۰۱۴ May ۱۱.
۵. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* ۲۰۱۰; ۶(۱۱): ۶۲۵-۳. doi: ۱۰.۱۰۳۸/nrrheum.۲۰۱۰.۱۵۹. Epub ۲۰۱۰ Oct ۵.
۶. Wang H, Bai J, He B, Hu X, Liu D. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* ۲۰۱۶ Dec ۲۲; ۶:۳۹۶۷۷۲. doi: ۱۰.۱۰۳۸/srep۳۹۶۷۷۲.
۷. Rahman MM, Kopec JA, Anis AH, Cibere J, Goldsmith CH. Risk of cardiovascular disease patients with osteoarthritis: a prospective in longitudinal study. *Arthritis Care Res* ۲۰۱۳; ۶۵(۱۲): ۱۹۵۱-۸. doi: ۱۰.۱۰۰۲/acr.۲۲۰۹۲.

۸. Lee MY, Kim WJ, Kang YJ, Jung YM, Kang YM, Suk K, et al. Z β 1g is expressed on macrophages and may mediate inflammatory reactions in arthritis and atherosclerosis. *J Leukoc Biol* ۲۰۰۶; ۸۰(۴): ۹۲۲-۸.

۹. Veronese N, Trevisan C, De Rui M, Bolzetta F, Maggi S, Zambon S. Association of Osteoarthritis With Increased Risk of Cardiovascular Diseases in the Elderly: Findings From the Progetto Veneto Anziano Study Cohort. *Arthritis Rheumatol*. ۲۰۱۶ May; ۶۸(۵): ۱۱۳۶-۴۴. doi: ۱۰.۱۰۰۲/art.۳۹۵۶۴.

۱۰. Gomez R, Villalvilla A, Largo R, Gualillo O, Herrero-Beaumont G. TLR ϵ signalling in osteoarthritis—finding targets for candidate DMOADs. *Nat Rev Rheumatol* ۲۰۱۵; ۱۱: ۱۵۹-۷۰.

۱۱. Kwak HB. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the Heart. *J Exerc Rehabil*. ۲۰۱۳ Apr; ۹(۲): ۲۱۲-۲۱۹.

۱۲. Sharma P, Shukla J, Sharma S, Garg N, Gupta P. Correlation of severity of primary knee osteoarthritis with the lipid peroxidation marker in synovial fluid Shri Guru Ram Rai Inst. of Med. and Hlth.Sci., Dehradun, India. April ۲۰۱۸ Volume ۲۶, Supplement ۱, Page S ۱۱۳.

۱۳. Fernandez-Moreno M, Soto-Hermida A, Pertega S, Oreiro N, Fernandez-Lopez C, Rego-Perez, Blanco FJ. Mitochondrial DNA (mtDNA) haplogroups and serum levels of anti-oxidant enzymes in patients with osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. ۲۰۱۱ Nov ۲۲; ۱۲:۲۶۴. doi: ۱۰.۱۱۸۶/۱۴۷۱-۲۴۷۴-۱۲-۲۶۴.

۱۴. Olszewska-Słonina DM^۱, Matewski D, Drewa G, Woźniak A, Czajkowski R, Rajewski P, Olszewski KJ, Zegarska B. Oxidative equilibrium in the prophylaxis of degenerative joint changes: an analysis of pre- and postoperative activity of antioxidant enzymes in patients with hip and knee osteoarthritis. *Med Sci Monit*. ۲۰۱۰ May; ۱۶(۵): CR ۲۳۸-۴۵.

۱۵. Hosseinzadeh A, Kamrava SK, Joghataei MT, Darabi R, Shakeri-Zadeh A, Shahriari M, Reiter RJ, Ghaznavi H, Mehrzadi S. Apoptosis signaling pathways in osteoarthritis and possible protective role of melatonin. *J Pineal Res*. ۲۰۱۶ Nov; ۶۱(۴): ۴۱۱-۴۲۵. doi: ۱۰.۱۱۱۱/jpi.۱۲۳۶۲. Epub ۲۰۱۶ Sep ۲۴.

۱۶. Bhatti FU, Mehmood A, Latief N, Zahra S, Cho H, Khan SN, Riazuddin S. Vitamin E protects rat mesenchymal stem cells against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in vitro and improves their therapeutic potential in surgically-induced rat model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. ۲۰۱۷ Feb; ۲۵(۲): ۳۲۱-۳۳۱

۱۷. Franz A, Joseph L, Mayer C, Harmsen JF, Schruppf H, Fröbel J, Ostapczuk MS, Krauspe R, Zilkens C. The role of oxidative and nitrosative stress in the pathology of osteoarthritis: Novel candidate biomarkers for quantification of degenerative changes in the knee joint. *Orthop Rev (Pavia)*. ۲۰۱۸ Jun ۱۴; ۱۰(۲): ۷۴۶۰.

۱۸. Wojdasiewicz, P., Poniatowski, L. A., & Szukiewicz, D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. ۲۰۱۴; ۲۰۱۴: ۵۶۱۴۵۹. doi: ۱۰.۱۱۵۵/۲۰۱۴/۵۶۱۴۵۹. Epub ۲۰۱۴ Apr ۳۰.

۱۹. Liao CR, Wang SN, Zhu SY, Wang YQ, Li ZZ, Liu ZY, Jiang WS, Chen JT, Wu Q. Advanced oxidation protein products increase TNF- α and IL- β expression in chondrocytes via NADPH oxidase ϵ and accelerate cartilage degeneration in osteoarthritis progression. *Redox Biol*. ۲۰۱۹ Aug ۲۲; ۲۸: ۱۰۱۳۰۶. doi: ۱۰.۱۰۱۶/j.redox.۲۰۱۹.۱۰۱۳۰۶

۲۰. Soleimani M, Nadri S, Izadpanah R. Isolation of mesenchymal stem cells from mouse bone marrow: frequent medium change method. *Tehran Univ Med J*. ۲۰۰۸; ۶۶(۴): ۲۲۹-۲۳۶. doi: ۱۰.۱۰۳۸/nprot.۲۰۰۸.۲۲۱. [Persian]

۲۱. Ataie M, Solouk A, Bagheri F, Seyed Jafari E. Regeneration of musculoskeletal injuries using mesenchymal stem cells loaded scaffolds: review article. *Tehran University Medical Journal*, July ۲۰۱۷; Vol. ۷۵, No. ۴: ۲۴۱-۲۵۰. [Persian]

۲۲. Cifuentes D, Rocha L, Silva L. Decrease in oxidative stress and histological changes induced by physical exercise calibrated in rats with osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate. *Osteoarthritis Cartilage*. ۲۰۱۰ Aug; ۱۸(۸): ۱۰۸۸-۹۵. doi: ۱۰.۱۰۱۶/j.joca.۲۰۱۰.۰۴.۰۰۴. Epub ۲۰۱۰ Apr ۲۲.

۲۳. Martins JB, Mendonça VA, Aguiar GC, da Fonseca SF, Dos Santos JM, Tossige-Gomes R. Effect of a Moderate-Intensity Aerobic Training on Joint Biomarkers and Functional Adaptations in Rats Subjected to Induced Knee Osteoarthritis. *Front Physiol.* ۲۰۱۹ Sep ۱۸; ۱۰:۱۱۶۸. doi: ۱۰.۳۳۸۹/fphys.۲۰۱۹.۰۱۱۶۸. eCollection ۲۰۱۹.

۲۴. Sadraie M, Mehrabani D, Vahdati A. Comparison of therapeutic effects of bone marrow mesenchymal stem cells and liquid culture environment(secret) in the treatment of induced knee abrasion created in guinea pigs. *Armaghane danesh.* ۲۰۱۵, ۲۰(۸): ۶۵۱-۶۶۵. [Persian]

۲۵. Galois L, Etienne S, Grossin L, Pinzano A, Henrionnet C, Loeuille D, Netter P, Mainard D and Gillet P. Dose-response relationship for exercise on severity of experimental osteoarthritis in rats: a pilot study Université Nancy I, France. Department of Orthopaedic Surgery, University Hospital of Nancy, France OsteoArthritis and Cartilage. ۲۰۰۴ Oct; ۱۲(۱۰): ۷۷۹-۸۶.

۲۶. Zhao Y, Liu B, Liu CJ. Establishment of a surgically-induced model in mice to investigate the protective role of progranulin in osteoarthritis. *J Vis Exp.* ۲۰۱۴ Feb ۲۵;(۸۴):e۵۰۹۲۴. doi: ۱۰.۳۷۹۱/۵۰۹۲۴.

۲۷. Emmanuel L. Kuyinu, Ganesh Narayanan, Lakshmi S. Nair, and Cato T. Laurencin. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *J Orthop Surg Res.* ۲۰۱۶ Feb ۲; ۱۱:۱۹. doi: ۱۰.۱۱۸۶/s۱۳۰۱۸۰۱۶۰۳۴۶۰.

۲۸. Asadi S, Farzanegi P, Azarbayjani M. Effect of exercise, ozone and mesenchymal stem cells therapies on the expression of IL-۱۰ and TNF- α in the cartilage tissue of rats with knee osteoarthritis. *Social Determinants of Health*. vol ۴, no ۲(۲۰۱۸).

۲۹. Zhou J, Wang Y, Liu Y, Zeng H, Xu H, Lian F. Adipose derived mesenchymal stem cells alleviated osteoarthritis and chondrocyte apoptosis through autophagy inducing. *J Cell Biochem.* ۲۰۱۸ Oct ۱۳. doi: ۱۰.۱۰۰۲/jcb.۲۷۵۳۰.

۳۰. Hughes EJ. Nutritional Protocol for Osteoarthrosis (Degenerative Joint Disease). *J Clin Nutr Diet.* ۲۰۱۶, ۲:۴. doi: ۱۰.۴۱۷۲/۲۴۷۲-۱۹۲۱.۱۰۰۰۳۲

۳۱. Centeno C, Sheinkop M, Stemper I, Williams C, Hyzy M, Ichim T & Freeman M. A specific protocol of autologous bone marrow concentrate and platelet products versus exercise therapy for symptomatic knee osteoarthritis: a randomized controlled trial with ۲ year follow-up. *J Transl Med.* ۲۰۱۸ Dec ۱۳; ۱۶(۱): ۳۵۵. doi: ۱۰.۱۱۸۶/s۱۲۹۶۷۰۱۸۱۷۳۶۷۸.

۳۲. Gibbs N, Diamond R, Sekyere E, and Thomas W. Management of knee osteoarthritis by combined stromal vascular fraction cell therapy, platelet-rich plasma, and musculoskeletal exercises: a case series. *J Pain Res.* ۲۰۱۵; ۸: ۷۹۹-۸۰۶. doi: ۱۰.۲۱۴۷/JPR.S۹۲۰۹۰. eCollection ۲۰۱۵.

۳۳. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Tokola K, Kannus P, Sievänen H. Exercise Training in Treatment and Rehabilitation of Hip Osteoarthritis: A ۱۲-Week Pilot Trial. *J Osteoporos.* ۲۰۱۷; Jan ۱. ۲۰۱۷; ۳۹۰۵۴۹۲. doi: ۱۰.۱۱۵۵/۲۰۱۷/۳۹۰۵۴۹۲. Epub ۲۰۱۷ Jan ۱.

۳۴. fallah mohammadi M, fallah mohammadi Z, mirkarimpour S. Exercise with and without glucosamine supplementation on rat's knee osteoarthritis. *journal of sports sciences. University of mazandaran.* ۱۰. ۲۲۰۸۰/JAEP. ۲۰۱۳. ۷۸۱. [Persian]

۳۵. Assis L, Tim C, Martignago C, Rodrigues S, Ana Muniz Renno C. Effectiveness of photobiomodulation therapy and aerobic exercise training on articular cartilage in an experimental model of osteoarthritis in rats. ۲۰۱۸, San Francisco, California, United States. <https://doi.org/10.1111/12.22912227>

۳۶. Li XD, Sun GF, Zhu WB, Wang YH. Effects of high intensity exhaustive exercise on SOD, MDA, and NO levels in rats with knee osteoarthritis. *Genet Mol Res.* ۲۰۱۵ Oct ۱۶; ۱۴(۴): ۱۲۳۶۷-۷۶. doi: ۱۰.۴۲۳۸/۲۰۱۵.October. ۱۶.۳.

۳۷. Martins JB, Mendonça VA, Aguiar GC, da Fonseca SF, Dos Santos JM, Tossige-Gomes R. Effect of a Moderate-Intensity Aerobic Training on Joint Biomarkers and Functional Adaptations in Rats Subjected to Induced Knee Osteoarthritis. *Front Physiol.* ۲۰۱۹ Sep ۱۸; ۱۰: ۱۱۶۸. doi: ۱۰.۳۳۸۹/fphys.۲۰۱۹.۰۱۱۶۸. eCollection ۲۰۱۹.

۳۸. Kim J, Xu M, Xo R, Mates A, Wilson GL, Pearsall AW, Grishko V. Mitochondrial DNA damage is involved in apoptosis caused by pro-

inflammatory cytokines in human OA chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. ۲۰۱۰ Mar; ۱۸(۳): ۴۲۴-۳۲.

۳۹. Watari T, Naito K, Sakamoto K, Kurosawa H, Nagaoka I, Kaneko K. Evaluation of the effect of oxidative stress on articular cartilage in spontaneously osteoarthritic STR/OrtCrlj mice by measuring the biomarkers for oxidative stress and type II collagen degradation/synthesis. *Exp Ther Med*. ۲۰۱۱ Mar; ۲(۲): ۲۴۵-۲۵۰.

۴۰. Reed KN, Wilson G, Pearsall A, Grishko VI. The role of mitochondrial reactive oxygen species in cartilage matrix destruction. *Mol Cell Biochem*. ۲۰۱۴ Dec; ۳۹۱(۱-۲): ۱۹۵-۲۰۱.

۴۱- Goranov NV. Serum markers of lipid peroxidation, antioxidant enzymatic defense, and collagen degradation in an experimental (Pond-Nuki) canine model of osteoarthritis. *Vet Clin Pathol*. ۲۰۰۷ Jun; ۳۶(۲): ۱۹۲-۵.

۴۲- Hashimoto S, Takahashi K, Amiel D, Coutts RD, Lotz M. Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production during experimentally induced osteoarthritis ۲۰۰۴ Jul; ۴۱(۷): ۱۲۶۶-۷۴.

۴۳. Ziskoven C^۱, Jäger M, Zilkens C, Bloch W, Brixius K, Krauspe R.. Oxidative stress in secondary osteoarthritis: from cartilage destruction to clinical presentation? *Orthop Rev (Pavia)*. ۲۰۱۰ Sep ۲۳; ۲(۲): e۲۳. doi: ۱۰.۴۰۸۱/or.۲۰۱۰.e۲۳.

۴۴. Abruzzo PM^۱, Esposito F, Marchionni C, di Tullio S, Belia S, Fulle S, Veicsteinas A, Marini M. Moderate exercise training induces ROS-related adaptations to skeletal muscles. *Int J Sports Med*. ۲۰۱۳ Aug; ۳۴(۸): ۶۷۶-۸۷. doi: ۱۰.۱۰۵۵/s-۰۰۳۲-۱۳۲۳۷۸۲. Epub ۲۰۱۳ Jan ۱۶.

۴۵. Germanou EI, Chatzinikolaou A, Malliou P, Beneka A, Jamurtas AZ, Bikos C, Tsoukas D, Theodorou A, Katrabasas I, Margonis K, Douroudos I, Gioftsidou A, Fatouros IG. Oxidative stress and inflammatory responses following an acute bout of isokinetic exercise in obese women with knee osteoarthritis. *Knee*. ۲۰۱۳ Dec; ۲۰(۶): ۵۸۱-۹۰. *Int J Sports Med*. ۲۰۱۳ Aug; ۳۴(۸): ۶۷۶-۸۷. doi: ۱۰.۱۰۱۶/j.knee.۲۰۱۲.۱۰.۰۲۰. Epub ۲۰۱۲ Dec ۲۱.

۴۶. Lems WF, den Uyl D. Exercise-induced changes in interleukin-۱۰ in patients with knee osteoarthritis: new perspectives? *Arthritis Res Ther.* ۲۰۱۰; ۱۲(۴): ۱۳۱. doi: ۱۰.۱۱۸۶/ar ۳۰۸۴. Epub ۲۰۱۰ Jul ۲۹.