اثر تمرین هوازی به همراه سلول های بنیادی بر سطوح شاخص های التهابی بافت قلب موش مدل استئوآرتریت

جاسم جلیلیان[۱]، ناصر بهپور*[۲]، صدیقه حسین پور دلاور[۱]، پروین فرزانگی[۳]

۱) گروه فیزیولوژی ورزش، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران

۲) گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

۳) گروه فیزیولوژی ورزش، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۷/۶ **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۹/۳۰**

چکیده

مقدمه: استئوآرتریت یک بیماری شایع و دردناک مفصلی با علت نامعلوم می باشد. اینترلوکین ۱۰ (IL-10) و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF-α)، به عنوان عوامل اصلی تنظیم کننده التهاب و آسیب شناسی استئوآرتریت زانو مورد توجه هستند. در این مطالعه تاثیر سلول های بنیادی مزانشیمی و تمرین هوازی بر روی شاخص های التهابی(IL-10, TNF-α) در بافت قلب موش های مدل استئوآرتریت مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۲ موش نر به دو گروه استئوآرتریت(n=۳۵) و کنترل سالم(n=۷) 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 ۵ جلسه در هفته با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه و مدت زمان ۲۵ دقیقه آغاز و به سرعت ۲۲ متر بر دقیقه و مدت زمان ۶۴ دقیقه در هفته هشتم رسید. شاخص های التهابی شامل سایتوکین های TNF-α و IL-10 بافت قلب موش ها به روش الایزا(ELISA) اندازه گیری شد. نتایج با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یکراهه و آزمون تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شد.

یافته های پژوهش: غلظت TNF-α در گروه های کنترل بیمار و سالین در مقایسه با سایر گروه ها به طور معنی داری بیشتر و غلظت IL-10 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 IL-10 و کاهش معنی داری در غلظت TNF-α گردید(P<0.001).

بحث و نتیجه گیری: استئوآرتریت سبب افزایش التهاب سلول های قلبی می گردد. اگر چه سلول بنیادی دارای اثرات ضد التهابی می باشد، اما درمان ترکیبی آن با تمرین هوازی موثرتر می باشد.

واژه های کلیدی: استئوآرتریت، التهاب، سلول بنیادی، تمرین هوازی

* نویسنده مسئول: گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

Email: n_behpoor@yahoo.com

Copyright © 2019 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.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

مقدمه

استئوآرتریت 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 به عنوان 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 بیماری های زیادی همراه است. شواهد نشانگر این است که افراد مبتلا به استئوآرتریت در معرض خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی هستند. نتایج مطالعات نشان می دهد که ۲۳ درصد از مبتلایان به بیماری های عروق کرونری قلب، دچار استئوآرتریت بوده اند(۳). با وجود این که 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. التهاب سیستمیک که در استئوآرتریت وجود دارد، می تواند یکی از فاکتورهای خطر مرتبط با بیماری قلبی–عروقی باشد(۴). نتـــایج مطالعات نشان می دهد استئوآرتریت یک عامل خطر قابل توجه برای بیماری های قلبی–عروقی از جمله آنژین صدری، نارسایی احتقانی قلب(CHF)، انفارکتوس میوکارد(MI) و بیماری عروقی محیطی می باشد. ریسک فاکتورهای شناخته شده برای بیماری های قلبی–عروقی از جمله: سن بالا، چاقی و دیابت نوع ۲ نیز با ایجاد و پیشرفت استئوآرتریت مرتبط بوده اند(۵). مطالعات نشان داده است که پروتئین Z39Ig که یک پروتئین انتقال دهنده غشایی موجود در پلاک شریانی کاروتید انسان است، در پوشش سینوویال هم وجود دارد و این اکتشاف احتمال ارتباط پاتولوژیک بین استئوآرتریت و بیماری قلبی–عروقی را قویتر می کند. تحریک Z39Ig باعث بیان اینترلوکین ۸ (IL-8) و کموکـــاین MCP-1 می شود. این فاکتورها باعث مهاجرت سلول های التهابی به نواحی آسیب دیده شده و القاء متالوپروتئیناز ۹ (MMP-9) را گسترش می دهند که در تخریب غضروف و تخریب ماتریکس خارج سلولی، سهیم است(۶). این مطالعات دلایل منطقی برای بررسی بیشتر ارتباط بین استئوآرتریت و بیماری های قلبی–عروقی و مکانیسم های بیولوژیکی و رفتاری مرتبط را فراهم می کند.

نتایج مطالعات نشان می دهد که گونه های فعال اکسیـــژن(ROS)، بـــیان TNF-α و IL-1β را در کندروسیت ها افزایش داده و تخریب غضروف مفصلی را در استئوآرتریت سرعت می بخشند. هم چنین ROSs قادر است، NADPH اکسیداز ۴ را فعال کرده و باعث القاء آپوپتوز کندروسیت ها و افزایش بیان MMP-13 گردد(۷). سطـــوح بالایی از چـــندین سایتوکین التهابی، مـــانند IL-6، IL-10، IL-1 و TNF-α در استئوآرتریت اولیه و پیشرفته یافت شده است. مطالعات اخیر نشان داده اند که استئوآرتریت با کاهش بیان ژن اینترلوکین ۱۰ (IL-10) و افزایش بیان ژن TNF-α در بافت غضروف در ارتباط است(۸). هم چنین مطالعات نشان داده اند که فاکتورهای پیش التهابی و ضدالتهابی نقش مهمی در پیشرفت و توسعه استئوآرتریت در انسانها و مدل های حیـــوانی دارد. IL-10 و TNF-α، فاکتورهای مهمی در پیشرفت و توسعه استئوآرتریت هستند. IL-10 یک سایتوکین ضد التهابی نیرومند است که از التهاب و آسیب های خود ایمنی جلوگیری می کند. IL-10 دارای اثرات ضد التهابی و ضد آپوپتوزی بر سلول های غضروفی است(۹). مطالعات نشان داده اند که فقدان یا کاهش بیان IL-10، پاسخ های التهابی را افزایش داده و منجر به گسترش بیماری های خودایمنی می شود. کاهش بیان IL-10 در بیماری های گوناگونی مانند استئوآرتریت و آرتـــریت رومـــاتوئید گزارش شده است(۱۰). TNF به عنوان یک سایتوکین پیش التهابی چند عملکردی شناخته شده، که نه تنها در فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلف بلکه در فرآیندهای آسیب شناختی از جمله التهاب، تنظیم ایمنی، تکثیر و آپوپتوز درگیر است(۹). از خواص بیولوژیکی TNF می توان تخریب غضروف مفصلی را نام برد. مطالعات نشان می دهند که سطوح TNF-α در مایع سینوویال، غشا سینوویال، استخوان ساب کندرال و غضروف بیماران مبتلا به استئوآرتریت افزایش یافته است. هم چنین نشان داده

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

شده است که سایتوکین های پیش التهابی TNF-α و TNF-β با استئوآرتریت مرتبط هستند. این اطلاعات نشان می دهند که بیان معیــوب TNF-α و IL-10 می تواند منجر به برانگیختن آسیب های مرتبط با سیستم ایمنی و آسیب به بافت در بیماری های مختلف شود. با توجه به عملکرد تنظیمی که TNF-α و IL-10 در پیشرفت استئوآرتریت دارند، بنا بر این می توانند به عنوان اهداف استراتژی های درمانی برای درمان استئوآرتریت مورد توجه قرار گیرند(۱۱).

با توجه به این که بیماری استئوآرتریت هزینه های سنگینی را به خود بیمار و هم چنین سیستم بهداشت و درمان تحمیل می کند. بنا بر این یافتن راهکارهای جدید، مقرون به صرفه و موثر با عوارض کمتر، به عنوان جایگزین برای درمان هـــای قـــبلی الزامی می باشد. بررسی ها در خصوص روش های درمانی استئوآرتریت نشان دهنده شیوع روش های غیرجراحی و کمتر تهاجمی در سطح وسیعی است که از انواع این روش ها می توان به تزریق سلول های بنیادی و پلاسمای سرشار از پلاکت، تمرین های ورزشی، تزریق هیالورونیک اسید اشاره نمود. قابلیت استخراج و تکثیر سلول های بنیادی مزانشیمی(MSCs) به مقادیر بالا و امکان تمایز به سلول های مختلف خصوصاً سلول های کندروژنیک، این سلول ها را به عنوان مناسب ترین گزینه برای ترمیم بافت غضروف های آسیب دیده مطرح ساخته است(۱۲). 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(۱۳). هم چنین تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی باعث کاهش التهاب سینوویال از طریق کاهش ژن ضد التهابی اینترلوکین ۱۲ (IL-12) شده است که در نهایت کاهش تخریب غضروف مفصلی را در بیماران در پی داشته است(۱).

نتایج مطالعات نشـــان می دهد تمـــرین هوازی می تواند شاخص های التهابی مفصلی و پلاسمایی را در استئوآرتریت کاهش دهد و موجب بهبود عملکرد فیزیکی در بیماران استئوآرتریت شود(۱۴). تمرینات هوازی ملایم باعث بهبود عملکرد، قدرت عضلانی، انعطاف پذیری و کاهش التهاب، درد و خشکی مفصلی شده است(۱۳). ترکیب درمانی سلول های بنیادی و تمرین های هوازی به مدت ۸ هفته باعث کاهش شاخص التهابی TNF-α در مفصل زانوی موش های مدل استئوآرتریت شده است(۹). تاکنون مطالعات متعددی تاثیر درمانی تمرین های هوازی را در درمان استئـــوآرتریت مـــورد بررســـی قرار داده اند (۹،۱۴،۱۶،۲۰،۲۴،۲۷). نتایج این تحقیقات نشان دهنده تاثیر تمرینات هوازی در کاهش شاخص های التهابی و اکسایشی در مفصل درگیر عارضه استئوآرتریت بوده است. در تحقیقات مربوط با 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 آن جا که استئوآرتریت با افزایش سطوح شاخص های التهابی در ارتباط است و مطالعات نشان داده اند که تزریق سلول های بنیادی و فعالیت های هوازی در کاهش شاخص های التهابی استئوآرتریت مفاصل درگیر عارضه تاثیرگذار بوده است، اما تاکنون تاثیر تزریق سلول های بنیادی و ترکیب آن با فعالیت هوازی بر شاخص های التهابی، در بافتی غیر از بافت درگیر عارضه استئوآرتریت، مورد بررسی قرار نگرفته است. با توجه به ارتباط احتمالی متقابل میان استئوآرتریت و بیماری قلبی–عروقی، این پژوهش در پی پاسخ به این سوال است که آیا تمرین هوازی و سلول های بنیادی می توانند بر متغیرهای التهابی بافت قلب در موش مدل استئوآرتریت تاثیرگذار باشند یا خیر؟

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۲ سر موش نر بالغ نژاد ویستار(۸ تا ۱۲هفته ای)، با میانگین وزنی ۳۰۰–۲۵۰ گرم که تکثیر آن ها 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 شرایط آب و هوایی کنترل شده(دمای ۲±۲۲ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵±۵۰ درصد، و یک سیکل شب و روز ۱۲:۱۲) و با رژیم غذایی استاندارد و آب مورد نیاز

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

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.19.33.2018).

جداسازی سلول های بنیادی مزانشیمی موش: از ویژگی های منحصر به فرد سلول های 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 هموژن سلول های بنیادی مزانشیمی با روش اسپیره کردن از مغز استخوان موش جداسازی شد. اساس این روش بر تعویض مداوم محیط کشت بلافاصله پس از کشت سلول های مغز استخوان است(۱۵).

روش تهیه سلول های 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 قرار داده شد. لوله محتوی استخوان های ران و درشت نی برروی یخ قرار داده شده و به زیر هود منتقل گردید. دو انتهای استخوان ها قطع گردیده و با استفاده از سرنگ و سرسوزن شماره ۲۲ مغز استخوان خارج گردید و در دو میلی لیتر HBSS حل گردید. در مرحله بعد سلول ها با تراکم ۲۵×۱۰^{۶} سلول در خانه در ظروف شش خانه ای کشت گردیدند. محیط مورد استفاده DMEM، حاوی سرم جنین گاوی FBS، ۱۵ درصد و آنتی بیوتیک های پنیسیلین و استرپتومایسین بود. به فاصله سه ساعت بعد از کشت سلول ها، به آرامی محیط کشت سلول ها تعویض گردید. در ادامه در یک دوره ۷۲ ساعته، هر هشت ساعت یک بار محیط کشت سلول ها تعویض گردید. این کشت تا زمان پرشدن نسبی ظرف توسط سلول های فیبروبلاستی نگهداری شد. به مدت دو هفته، هر سه روز یک بار محیط کشت سلول ها تعویض شد و در پایان این مدت، پاساژ اول انجام گرفت. سلول های کنده شده از محیط کشت تحت عنوان پاساژ اول از نظر ویژگی های تمایزی و مارکرهای سطح سلولی مورد بررسی قرار گرفتند. به منظور اثبات ماهیت مزانشیمی، سلول ها به دودمان های مزانشیمی تمایز داده شدند. در ضمن سلول مورد نظر از نظر کلونوژنیک بودن و آنتی ژن های سطح سلول مورد ارزیابی قرار گرفت. در پاساژهای بعدی نیز مورفولوژی سلول ها به صورت دوکی شکل دیده شد. این اعمال تا پاساژ سوم ادامه یافت و خلوص سلول ها به بالاتر از ۹۰ درصد رسید. در مجموع عدم بیان مارکرهای شاخص سلول های خونی، مورفولوژی دوکی شکل سلول ها، کلونوژنیک بودن و توان تکثیر بالا و تمایز به دودمان های مزانشیمی(استخوان و چربی) ما را متقاعد ساخت سلول های به دست آمده در این مطالعه جمعیت خالص از سلول های بنیادی مزانشیمی می باشند(۱۵).

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(۱۶). در این مطالعه، به منظور القاء استئوآرتریت از روش ژائو و همکاران استفاده شد(۱۷). موش ها با تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلازین با دوز ۶۰ و ۵ میلی گرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن بیهوش و زانوی پای راست آن ها تراشیده شد. یک برش عمودی به طول ۱ سانتی متر 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 مجدداً ناحیه با روش استریل بخیه زده شد. پس از القاء تا سه هفته دوره ریکاوری در نظر گرفته شد. موش ها بعد ازجراحی به قفس های پلاستیکی جداگانه منتقل شدند و مراقبت های مناسب پس از عمل جراحی اعمال گردید. تمام مراحل طبق اصول کار با حیوانات

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

آزمایشگاهی و با کمترین میزان درد وارده به حیوان، انجام شد. بر اساس مطالعات پس از ۳ هفته ضایعه استئوآرتریت ایجاد می شود(۱۷). 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 ۱×۱۰^{۶} سلول بنیادی به ازای یک کیلوگرم وزن بدن موش در پاساژ ۳ آماده سازی شده و به فضای مفصلی آن ها تزریق شد(۱۵). هم چنین 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.

برنامه تمرین ورزشی: قبل از اجرای برنامه تمرین هوازی، به منظور آشنایی آزمودنی ها با محیط پژوهش و نوار گردان، برنامه تمرینی سبک به مدت ۱ هفته، شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن روی نوار گردان، با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه در شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه در نظر گرفته شد. سپس، برنامه تمرینی اصلی تحقیق شامل دویدن روی نوار گردان بدون شیب ویژه جوندگان به صورت فزاینده و با رعایت اصل اضافه بار از ۲۵ دقیقه به ۶۴ دقیقه و تغییر سرعت تمرین از ۱۵ به ۲۲ متر در دقیقه انجام شد. این برنامه به مدت ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته اجرا شد(جدول شماره ۱). برای گرم کردن نیز آزمودنی ها در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه دویده و سپس برای رسیدن به سرعت مورد نظر در هر دقیقه، ۲ متر در دقیقه به سرعت نوار گردان افزوده شد. برای سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوار گردان به طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه برسد(۱۸).

جدول شماره ۱. جزئیات پروتکل برنامه ۸ هفته تمرین هوازی روی نوارگردان

هفته	مدت تمرین(دقیقه)					سرعت تمرین(متر بر دقیقه)				
	جلسه اول	جلسه دوم	جلسه سوم	جلسه چهارم	جلسه پنجم	جلسه اول	جلسه دوم	جلسه سوم	جلسه چهارم	جلسه پنجم
اول	۲۵	۲۶	۲۷	۲۸	۲۹	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵
دوم	۳۰	۳۱	۳۲	۳۳	۳۴	۱۶	۱۶	۱۶	۱۶	۱۶
سوم	۳۵	۳۶	۳۷	۳۸	۳۹	۱۷	۱۷	۱۷	۱۷	۱۷
چهارم	۴۰	۴۱	۴۲	۴۳	۴۴	۱۸	۱۸	۱۸	۱۸	۱۸
پنجم	۴۵	۴۶	۴۷	۴۸	۴۹	۱۹	۱۹	۱۹	۱۹	۱۹
ششم	۵۰	۵۱	۵۲	۵۳	۵۴	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰
هفتم	۵۵	۵۶	۵۷	۵۸	۵۹	۲۱	۲۱	۲۱	۲۱	۲۱
هشتم	۶۰	۶۱	۶۲	۶۳	۶۴	۲۲	۲۲	۲۲	۲۲	۲۲

نمونه گیری بافت قلبی: پس از اتمام دوره تحقیق، تمام حیوانات با شرایط کاملا مشابه و پس از 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 به ازای هر کیلوگرم وزن) کشته شدند. نمونه های قلبی(بطن چپ) جدا و در داخل فسفات بافر سالین(PH=7) در دمای ۴ درجه سانتی گراد هموژنیزه شده و سپس به مدت ۱۵ دقیقه در rpm ۱۲۰۰۰ با دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفوژ شدند. نهایتاً نمونه های به دست آمده سریعاً در دمای ۸۰- سانتی گراد ذخیره شده تا در بررسی های بعدی جهت اندازه گیری شاخص های التهابی مورد مطالعه قرار گیرند. سطح شاخص التهابی TNF-α و هم چنین شاخص ضد التهابی IL-10 توسط کیت های اختصاصی الایزا(شرکت ZellBio آلمان) و بر اساس پروتکل و دستورات شرکت سازنده اندازه گیری شد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

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 گروه های 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 SPSS نسخه ۲۰ انجام شد.

یافته های پژوهش

نتایج مطالعه نشان داد که بین میانگین غلظت شاخص های التهابی و ضدالتهابی بین گروه ها اختلاف معنی دار آماری مشاهده گردید($P=0.001$). میانگین غلظت شاخص ضدالتهابی IL-10 در بافت قلبی گروه های کنترل بیمار(۱/۰۸۳۲۱ ± ۹/۲ پیکوگرم در هر میکروگرم) و سالین(۱/۲۸۰۲۵± ۹/۷ پیکوگرم در هر میکروگرم) به طور معنی داری کمتر از سایر گروه ها بوده است($P=0.001$). در حالی که غلظت شاخص التهابی TNF-α در بافت قلبی گروه های کنترل بیمار(۳/۷۱۷۹۷±۲۱/۵ پیکوگرم در هر میکروگرم) و سالین(۴/۲۹۹۱۷± ۲۰/۸ پیکوگرم در هر میکروگرم) به طور معنی داری بیشتر از سایر گروه ها بوده است($P=0.001$). میانگین و انحراف معیار مربوط به سطح شاخص های التهابی و نتایج حاصل از تحلیل آنوا و آزمون تعقیبی توکی به ترتیب در جدول های شماره ۲ و ۳ و ۴ نشان داده شده است.

جدول شماره ۲. مقایسه میانگین و انحراف معیار شاخص های التهابی در گروههای مختلف

گروه	IL-10 (pg/mg Protein)	TNF-α (pg/mg Protein)
کنترل-سالم	21.4±3.98778	11.3±1.99666
کنترل- بیمار	9.2±1.08321	21.5±3.71797
سالین-بیمار	9.7±1.28025	20.8±4.29917
سلول بنیادی-بیمار	15.3±3.44860	14.4±2.09660
تمرین هوازی- بیمار	19.0±3.81788	13.7±2.25241
تمرین+سلول-بیمار	19.5±2.35008	13.9±2.50827
P	0.001	0.001

جدول شماره ۳. مقایسه متغیرهای تحقیق در گروه های شش گانه بر اساس آزمون تحلیل واریانس یکراهه

		مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	Sig
IL-10 (pg/mg Protein)	بین گروهی	۹۴۹/۶۶۵	۵	۱۸۹/۹۳۳		
	درون گروهی	۳۰۴/۲۴۰	۳۶	۸/۴۵۱	۲۲/۴۷۴	۰/۰۰۱*
	جمع	۱۲۵۳/۹۰۵	۴۱			
TNF-α (pg/mg Protein)	بین گروهی	۶۰۹/۳۷۳	۵	۱۲۱/۸۷۵		
	درون گروهی	۳۱۲/۳۲۰	۳۶	۸/۶۷۶	۱۴/۰۴۸	*۰/۰۰۱
	جمع	۹۲۱/۶۹۳	۴۱			

علامت * نشانگر معنی داری شاخص های مورد مطالعه است.

نتایج تاثیر تمرین هوازی همراه با تزریق سلول های بنیادی بر روی غلظت شاخص های IL-10 و TNF-α در بافت قلب موش های مدل استئوآرتریت نشان داد، تفاوت معنی داری در غلظت شاخص ضدالتهابی IL-10 (Sig=0.001, F=22.474) و شاخص التهابی TNF-α (Sig=0.001, F=14.048) بافت قلب موش های مدل استئوآرتریت بین گروه های کنترل-سالم، کنترل-بیمار، سالین-بیمار، سلول بنیادی-بیمار، تمرین هوازی-بیمار و تمرین هوازی+سلول بنیادی-بیمار، بعد از تمرین هوازی همراه با تزریق سلول های بنیادی وجود دارد. به عبارتی، تمرین هوازی همراه با تزریق سلول های بنیادی بر روی غلظت شاخص ضدالتهابی IL-10 و شاخص التهابی TNF-α بافت قلب موش های مدل استئوآرتریت تاثیرگذار بوده است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

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

جدول شماره ۴. آزمون پس تعقیبی توکی

		کنترل- بیمار		سالین- بیمار		سلول - بیمار		تمرین - بیمار		تمرین+ سلول- بیمار	
		تفاوت میانگین	Sig	تفاوت میانگین	Sig	تفاوت میانگین	Sig	تفاوت میانگین	Sig	تفاوت میانگین	Sig
IL-10	کنترل- سالم	۱۲/۱۷۱*	۰/۰۰۱	۱۱/۷۰۰*	۰/۰۰۱	۶/۱۱۴*	۰/۰۰۵	۲/۴۱۴	۰/۶۳۳	۱/۹۱۴	۰/۸۱۸
	کنترل- بیمار			-۰/۴۷۱۴	۱/۰۰۰	-۶/۰۵۷*	۰/۰۰۵	-۹/۷۵۷*	۰/۰۰۱	-۱۰/۲۵۷*	۰/۰۰۱
	سالین-بیمار					-۵/۵۸۵*	۰/۰۱۱	-۹/۲۸۵*	۰/۰۰۱	-۹/۷۸۵*	۰/۰۰۱
	سلول-بیمار							-۳/۷۰۰	۰/۱۹۰	۴/۲۰۰	۰/۰۹۹
	تمرین-بیمار									-۰/۵۰۰	۰/۹۹۹
TNF-α	کنترل سالم	-۱۰/۲۰۰*	۰/۰۰۱	-۹/۴۵۷*	۰/۰۰۱	۳/۱۲۸	۰/۳۶۹	-۲/۴۰۰	۰/۶۵۱	-۲/۶۱۴	۰/۵۶۶
	کنترل بیمار			۰/۷۴۲۸	۰/۹۹۷	۷/۰۷۱*	۰/۰۰۱	۷/۸۰۰*	۰/۰۰۱	۷/۵۸۵*	۰/۰۰۱
	سالین-بیمار					۶/۳۲۸*	۰/۰۰۴	۷/۰۵۷*	۰/۰۰۱	۶/۸۴۲*	۰/۰۰۱
	سلول-بیمار							۰/۷۲۸۵	۰/۹۹۷	۰/۵۱۴۲	۰/۹۹۹
	تمرین-بیمار									-۰/۲۱۴۲	۱/۰۰۰

علامت * نشانگر معنی داری شاخص های مورد مطالعه است.

نتایج این مطالعه نشان داد که غلظت IL-10 در گروه کنترل سالم با غلظت IL-10 در گروه های کنترل بیمار، سالین-بیمار و سلول بنیادی-بیمار متفاوت است، غلظت IL-10 در گروه کنترل بیمار با غلظت IL-10 درگروه های سلول بنیادی-بیمار، تمرین هوازی-بیمار و تمرین هوازی+سلول بنیادی-بیمار متفاوت است و غلظت IL-10 در گروه سالین-بیمار با غلظت IL-10 درگروه های سلول بنیادی-بیمار، تمرین هوازی-بیمار و تمرین هوازی+سلول بنیادی-بیمار متفاوت می باشد. هم چنین نتایج نشان داد که غلظت TNF-α در گروه کنترل سالم با غلظت TNF-α در گروه های کنترل بیمار و سالین-بیمار متفاوت است، غلظت TNF-α درگروه کنترل بیمار با غلظت TNF-α در گروه های سلول بنیادی-بیمار، تمرین هوازی-بیمار و تمرین هوازی+سلول بنیادی-بیمار، متفاوت است و غلظت TNF-α درگروه سالین-بیمار با غلظت TNF-α درگروه های سلول بنیادی-بیمار، تمرین هوازی-بیمار و تمرین هوازی+سلول بنیادی-بیمار متفاوت می باشد.

اگر چه اختلاف معنی داری در میانگین غلظت فاکتور ضدالتهابی IL-10 بین گروه های دریافت کننده سلول بنیادی، تمرین هوازی و سلول بنیادی+تمرین هوازی مشاهده نگردید، اما تاثیر هم زمان تزریق سلول های بنیادی و تمرین هوازی تا حدودی سبب افزایش بیشتری در غلظت فاکتور ضدالتهابی IL-10 گردیده است.

بحث و نتیجه گیری

در این تحقیق، تاثیر تزریق سلول های بنیادی به تنهایی و یا همراه با تمرین ورزشی هوازی بر روی تغییرات شاخص های التهابی بافت قلبی در موش های مدل استئوآرتریت مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این پژوهش نشان داد که سطح شاخص ضد التهابی IL-10 در بافت قلبی موش های گروه کنترل-بیمار و سالین-بیمار در مقایسه با سایر گروه ها به طور چشمگیری کاهش یافته بود، در حالی که محتوی TNF-α در بافت قلبی موش های گروه کنترل-بیمار و سالین-بیمار، افزایش قابل ملاحظه ای داشته است؛ از این رو می توان نتیجه گرفت که استئوآرتریت با افزایش التهاب سلول های قلبی همراه است. نتایج حاصل از تحقیق حاضر دال بر این می باشد که افزایش غلظت سایتوکین التهابی TNF-α و کاهش غلظت سایتوکین ضد التهابی IL-10 احتمالاً یکی از مکانیسم های اثر استئوآرتریت بر روی بافت قلب می باشد که می تواند با آپوپتوز یا مرگ سلول های قلبی همراه باشد.

نتایج حاصل از تحقیقات انجام شده که به آن ها اشاره خواهد شد تا حدود زیادی مشابه یافته های

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

پژوهش حاضر می باشد. با این تفاوت که در این تحقیق بیومارکرهای التهابی در بافت قلبی مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج این تحقیق نشان داد که التهاب 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 TNF-α و افزایش معنی دار IL-10 همراه بوده است. اگر چه تزریق سلول های بنیادی و یا تمرین هوازی به تنهایی سبب بهبود در وضعیت التهابی سلول های بافت قلبی گردید، اما تجویز ترکیبی سلول های بنیادی همراه با تمرین هوازی، تا حدودی سبب افزایش بیشتری در غلظت IL-10 گردید.

تاکنون مطالعات متعددی تاثیر درمانی سلول های بنیادی را در درمـــان استئوآرتریت مورد بررسی قرار داده اند. برای مثال ژویو و همکاران(۲۰۱۸)، به بررسی تاثیر سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی (ADMSCs)، بر موش های مدل استئوآرتریت زانو و هم چنین تاثیر آن بر آپوپتوز کندروسیت پرداختند. نتایج نشان داد که ADMSCs، استئـــوآرتریت و تحلیل غضروفی را کاهش داده اســـت. ADMSCs بیان کلاژن نوع ۲ (COL2) و فاکتور غضروف ساز ساکس ۹ (SOX9) را افزایش داد در حالی که باعث تنظیم کاهشی متالوپروتئیناز ۱۳ (MMP13) و IL-1ß در کندروسیت های تحریک شده و کاهش سایتوکین های پیش التهابی IL-1β, IL-6, و TNF-α شد(۱۹). نتایج این تحقیق به لحاظ کاهش التهاب با یافته های پژوهش حاضر همسو است، با این تفاوت که در این تحقیق تاثیر سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی بر کندروسیت مورد ارزیابی قرار گرفته است. در یک پژوهش تحلیلی چاهال و همکاران(۲۰۱۹)، دریافتند که تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی باعث افزایش معنی دار سطوح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و کاهش معنی دار سایتوکین التهابی IL-12 در زنان مبتلا به استئوآرتریت متوسط زانو شده است. هم چنین پیشنـــهاد کردند که سلول های بنیادی، گیرنده های آدیپـــونکتین(APN) را که بـــر روی مونوسیت ها و ماکروفاژهای مفصل آرتریتی قرار دارند فعال می نمایند. با توجه به کاهش سطوح ماکروفاژها و مونوسیت های پیش التهابی مایع سینویال و هم چنین کاهش سایتوکین پیش التهابی IL-12، نویسندگان بیان کردند که، اصولاً سلول های بنیادی مزانشیمی به عنوان کاهنده التهاب سینوویال عمل می کنند. هم چنین نتایـــج نشان داد که تزریق دوزهای بیشتر سلول های بنیادی(۵۰ میلیون)، در مقایسه با دوزهای کمتر(۱۰ میلیون)، اثرات محافظتی بیشتری بر روی غضروف مفصلی دارد. نتایج این پژوهش با تحقیق حاضر از نظر کاهش التهاب مشابه است با این تفاوت که آنان از دوزهای بیشتری از سلول های بنیادی استفاده کردند. 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(۱).

سن تنو و همکـــاران(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 هم چنین 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، تاثـــیر بیشـــتری بر درمان بیماران دارای استئوآرتریت ملایم زانو دارد(۲۰). هم چنین گیبس 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، ایزوکنتیک و تمرینات هوازی به مدت ۴ ماه بود. نتایج نشان داد که ترکیب این سه روش در کاهش درد و التهاب، کیفیت زندگی و بازیابی 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

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

درد، کیفیت زندگی، عملکرد بدنی و تحرک به دنبال داشت(۱۳).

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 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(۲۱). 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 (Hsp70)، از طریق ظرفیت های آنتی– آپوپتوتیک بوده است(۲۲). برای مثال گالوئیس و همکاران(۲۰۰۴)، در پژوهشی دریافتند که فعالیت بدنی منظم(سبک و متوسط)، شامل دویدن روی تردمیل به مدت ۴ هفته و ۵ روز در هفته با سرعت ثابت cm/s ۳۰ و مدت های ۱۵ و ۳۰ دقیقه، تاثیرات سودمندی بر کندروسیت موش های مدل استئوآرتریت دارد. برعکس یک تمرین شدید(سرعت ثابت cm/s ۳۰ 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 بیانی Hsp70 مربوط باشد(۱۶). کاستروجیوانی و همکاران (۲۰۱۹)، تاثیر فعالیت ملایـــــم تا متوسط را بر شاخص های التهابی و ضد التهابی موش های مدل استئوآرتریت مورد بررسی قرار دادند. برنامه تمرینی شامل ۱۲ هفته و ۳ جلسه در هفته دویدن روی تردمیل بود که به صورت فزاینده از ۵ دقیقه در هفته اول به ۲۵ دقیقه در هفته دوازدهم و سرعت هم از ۵ متر بر دقیقه در هفته اول به ۲۵ متر بر دقیقه در هفته دوازدهم رسید. نتایج نشان داد که تمرین بدنی ملایم باعث کاهش بیان شاخص های التهابی مرتبط با استئوآرتریت، شامل IL-1β، TNF-α و MMP-13 و افزایش بیان شاخص های ضد التهابی شامل IL-4، IL-10 و لوبریسین(lubricin)، در سینوویوم شد، که محافظت از غضروف را در پی دارد. هم چنین آن ها بیان کردند که فعالیت های بدنی با شدت ملایم تا متوسط ممکن است از اختلال عملکرد سینوویوسیت نوع B در مراحل اولیه استئوآرتریت جلوگیری کند و پیشرفت این بیماری را به تاخیر اندازد(۲۳). نتایج این پژوهش از لحاظ افزایش شاخص های ضد التهابی و کاهش شاخص های التهابی با تحقیق حاضر هم خوانی دارد. هم چنین نوع تمرین نیز از لحاظ فزاینده بودن، با تحقیق حاضر همسو است. هلمارک و همکاران(۲۰۱۰)، با استفاده از روش میکرودیالیز دریافتند که تمرین مقاومتی اکستنشن زانو، باعث افزایش غلظت های IL-10 در درون مفصل و مایع پیش سینوویالی زنان مبتلا به استئوآرتریت می شود و پیشنهاد کردند که این نوع تمرین دارای اثر ضدالتهابی است که باعث محافظت از غضروف در استئوآرتریت زانو می شود(۲۴). نتایج تحقیق هلمارک و همکاران از لحاظ افزایش غلظت IL-10 با یافته های پژوهش حاضر هم خوانی دارد با این تفاوت که آنان از تمرین مقاومتی اکستنشن زانو استفاده کردند. به نظر می رسد این نوع تمرین ها علاوه بر کاهش التهاب، باعث تقویت عضلات چهار سر ران شده و در کاهش نیروهای وارده به زانو نیز موثر هستند. در پژوهشی دیگر آسیس و همکاران (۲۰۱۸)، تاثیر ۸ هفته تمرین های هوازی و لیزر درمانی را بر غضروف مفصلی موش های مدل استئوآرتریت مورد بررسی قرار دادند. تمرین هوازی شامل دویدن روی تردمیل به مدت ۸ هفته و ۳ روز در هفته با شدت ۱۶ متر بر دقیقه و به مدت ۵۰ دقیقه در روز اجرا شد. نتایج نشان داد که تمرینات هوازی، بیان ژن آنزیم نیتریک اکساید سینتاز(iNOS) را که در ایجاد استرس اکسایشی و آپوپتوز دخیل است، کاهش و بیان IL-10 را در گروه تمرین هوازی افزایش داده است(۱۴). نتایج پژوهش آسیس و همکاران از لحاظ افزایش IL-10 و کاهش شاخص های التهابی و هم چنین مدت و نوع برنامه تمرینی، تقریباً با تحقیق حاضر هم خوانی دارد. با این تفاوت که آنان به جای استفاده از سلول های بنیادی از لیزر درمانی کم توان در درمان استئوآرتریت

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

استفاده کردند. ژانگ و همکاران(۲۰۱۹)، تاثیر تمرین هوازی را بر تغییرات اتوفاژی در موش های مدل استئوآرتریت زانو مورد بررسی قرار دادند. تمرین هوازی شامل دویدن روی تردمیل به مدت ۴ هفته، ۵ روز در هفته، با سرعت ۱۸ متر در دقیقه و ۳۰ دقیقه در روز اجرا شد. نتایج نشان داد که تمرین هوازی، مقدار IL-1β سرم را کاهش در حالی که مقدار IL-4 را افزایش داده است. هم چنین بیان کلاژن نوع II در گروه تمرین در مقایسه با گروه مدل افزایش یافت. ارزیابی های هیستولوژیکی نشان داد که تمرین هوازی تاثیرات محافظتی بارزی در غضروف مفصلی موش های مدل استئوآرتریت داشته است(۲۵).

ما و همکاران(۲۰۱۸)، تاثیرات تمرین هوازی و کندروئیتین سولفات را در درمان استئوآرتریت مورد بررسی قرار دادند. برنامه تمرینی شامل ۴ جلسه در هفته و هر بار ۳۰ دقیقه بود. نتایج بافت شناسی نشان داد که هر دو روش درمانی شرایط خوبی را در غضروف مفصلی به وجود آوردند، که باعث افزایش تعداد کندروسیت ها شد. تمام گروه های درمانی، Col10 و Col2 را بیان کردند و بیان mmp-13، il-1β در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. بیان پروتئوگلیکان آکان(acan)، در گروه تمرین هوازی تنظیم افزایشی داشت ولی در گروه کندروئیتین سولفات تنظیم کاهشی نشان داد. علاوه بر این در مقایسه با گروه کندروئیتین سولفات، در گروه تمرین، بیان Col10 بیشتر و بیان il-1β پایین تر بود. این نتایج نشان دادند که تمرین هوازی در مقایسه با کندروئیتین سولفات، تاثیر بیشتری بر استئوآرتریت دارد(۲۶).

آسیس و همکاران(۲۰۱۸)، در پژوهش دیگری نتیجه گرفتند که تمرینات هوازی باعث افزایش بیان IL-10، کلاژن نوع II و TGF-β در مقایسه با گروه کنترل در موش های مدل استئوآرتریت شده است(۲۷). در پژوهشی دیگر ریوس و همکاران(۲۰۱۸)، تاثیر ۱۲ هفته تمرین دویدن روی تردمیل با شدت و مدت متفاوت(۵ جلسه در هفته و یک جلسه در روز با مجموع مسافت های ۹، ۷۰ و ۱۶۳ کیلومتر برای سه گروه)، بر سلامتی مفصل زانو در موش های صحرایی مدل استئوآرتریت را مورد بررسی قرار دادند و دریافتند که تفاوتی از لحاظ یکپارچگی غضروفی و ویژگی های مکانیکی در بین گروه های تمرینی مشاهده نشد. آن ها نتیجه گرفتند که هر سه شیوه تمرین هوازی، موجب اثر محافظتی بالقوه از طریق کاهش سطح آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ (COX2)، در سینوویوم موش های مبتلا به استئوآرتریت می شود(۲۸). سیفونتس 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 تاثیرگذار 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) و میلو پر اکسیداز(MPO)، که نوعی آنتی اکسیدان هستند، می باشد و هم چنین بیان کردند که نیروهای کششی به عنوان سیگنال های ضد التهابی قوی عمل می کنند و باعث مهار TNF-α و IL-1β شده و از رونویسی ژن های پیش التهابی جلوگیری به عمل می آورند؛ و باعث القاء تغییرات آنابولیکی در بافت می شوند. تولید و افزایش بیان IL-10 در جریان تمرین هوازی ممکن است تولید سایتوکین های پیش التهابی مانند TNF-α، IL-6 و IL-8 را محدود کند و متعاقباً باعث بهبود روند درمان استئوآرتریت شود(۲۹). نتایج تحقیق سیفونتس و همکاران هم از لحاظ کاهش TNF-α و هم از لحاظ شدت و مدت تمرین تقریباً با تحقیق حاضر هم خوانی دارد. با این وجود مطالعات چندی تغییر معنی داری را در غلظت IL-10 بعد از ورزش مشاهده نکردند. برای مثال در مطالعه اسدی و همکاران، ارتباطی بین تمرین ورزشی و بیان IL-10 و TNF-α مشاهده نشد(۹)؛ که به نظر می رسد فاکتورهای مختلفی مانند نوع ورزش، شدت بیماری و مدت ورزش، ممکن است در پیشرفت بیماری موثر باشند ولازم است بیشتر مورد بررسی قرار گیرند. چاپریکو و همکاران(۲۰۱۵)، نتیجه گرفتند که تمرین هوازی حاد، ابقاء سلول های بنیادی مشتق از

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

مغز استخوان را در انفارکتوس قلبی افزایش می دهد و تمرین هوازی مـــزمن باعث افزایش اثرات درمانی سلول های بنیادی مشتق از مغز استخوان بر تحریک چرخه سلولی کاردیومیوسیت ها می شود. این نتایج پیش بالینی پیشنهاد می کنند که تمرین هوازی ممکن است درمان با سلول های بنیادی را در انفارکتوس قلبی بهینه سازد(۳۰). از این رو شاید بتوان نتیجه گرفت که افزایش بیشتر در غلظت IL-10 در گـــروه تمرین هوازی+سلول بنیادی در مقایسه با گروه های دیگر احتمالاً به دلیل تاثیر تمرین هوازی در تقویت قدرت درمانی سلول های بنیادی مزانشیمی باشد.

TNF-α باعث افزایش آپوپتوز از طریق القاء iNOS و نیتریک اکساید(NO)، در میوسیت هـــای قلـــبی می شود. گـــزارش شـــده است که تعدادی از کاردیومیوپاتی ها با آسیب به DNA میتوکندری در چرخه انتقال الکترونی و تنظیم منفی ROS در ارتباط هستند. شواهد تجربی نشان می دهد که افزایش بیان ژن SOD2 میتوکندری، می تواند نقش مهمی در جلوگیری از آسیب های قلبی داشته باشد(۶). مطالعات نشان داده اند که بی اثر کردن پاسخ التهابی، از آپوپتوز کندروسیت و تخریب غضروف مفصلی جلوگیری به عمل می آورد. هم چنین تمرینات هوازی و قدرتی از تحلیل رفتن غضروف جلوگیری کرده و سطح سرمی پروتئین ماتریس الیگومریک غضروف(COMP) که یکی از پروتئین های ماتریکس خارج سلولی است را در بیماران مبتلا به استئوآرتریت افزایش می دهند. که نشان دهنده تاثیر بر متابولیسم غضروف است(۸).

نتایج این مطالعه نشان داد که استئوآرتریت باعث افزایش التهاب در بافت قلب موش های 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 داده اند، به نظر می رسد یکی از علت های احتمالی این ارتباط، می تواند به دلیل افزایش ســـطوح رادیکال های آزاد موجود در گردش خون سیستمی باشد که در اثـــر بیماری استئوآرتریت ایجاد می شود(۲). اگر چه مکانیسم واقعی تاثیر 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 تاثیر بر سطح سیتوکین های داخل مفصلی، افزایش پروتئین های ماتریکس خارج سلولی و افزایش بیان انواع کلاژن، از تحلیل رفتن غضروف جلـــوگیری به عمـــل آورده و می تواند اثر مستقیمی بر هموستاز غضروف داشته باشد. هم چنین فعالیت هوازی باعث تغییر در بیان برخی از ژن ها از جمله کاهش بیان سایتوکین های پیش التهابی و افزایش بیان سایتوکین های ضدالتهابی، کاهش سطح فاکتورهای التهـــابی و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی در مفاصل درگیر عارضه استئوآرتریت شده است. هم چنیـــن تزریـــق 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 ضدالتهابی در جهت کاهش التهاب 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 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 در بافت قلبی موش های مدل استئوآرتریت شوند.

یافته های مطالعه حاضر نشان می دهد که استئوآرتریت با افزایش التهاب در بافت قلبی همـــراه می باشد. نتایج این تحقیق نشان می دهد که تاثیر هم زمان تزریق سلول های بنیادی و تمرین هوازی تا حدودی سبب افزایش بیشتری در غلظت فاکتور ضدالتهابی IL-10 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 برنامه های توانبخشی انجام شود. از طرف دیگـــر، در افراد

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

مراجعه کننده به کلینیک های ارتوپدی و روماتولوژی، به شناسایی و درمان هرچه سریع تر ریسک فاکتورهای قلبی–عروقی توجه شود. با توجه به بهبود بیشتر وضعیت التهابی در گروه تمرین هوازی+سلول بنیادی در این تحقیق، پیشنهاد می شود تحقیقات بیشتری در خصوص تاثیر تمرینات گوناگون ورزشی در افزایش قدرت درمانی سلول های بنیادی در بیماری های گوناگون صورت گیرد. هم چنین با توجه به این که افزایش مقاومت به انسولین ممکن است در ایجاد استئوآرتریت موثر باشد پیشنهاد می شود مطالعاتی در این خصوص انجام شود.

پژوهش حاضر با کد اخلاق (NO.19.33.2018) در دانشگاه آزاد اسلامی ساری انجام پذیرفت.

References

1. Chahal J, Gomezaristizabal A, Shashank K, Chaboureau A, Fazio A, 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 2019; 8:746-57. doi. 10.1002/sctm.18-0183.

2. Maghsodimoghadam M, Maghsodi H, Ebrahimi M, Ghanbari A, Hejazian SH. [Investigation of the antiinflammatory properties of Iranian Nigella sativa L in reducing the expression of pre inflammatory cytokines of TNF-α and IL-18 in human THP-1 cells]. J Ilam Uni Med Sci 2017;147-159. (Persian)

3. 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, J Kashan Uni Med Sci 2019; 23: 209-215. (Persian)

4. Prior JA, Jordan KP, Kadam UT. Associations between cardiovascular disease severity osteoarthritis comorbidity and physical health a population based study. Rheumatology 2014; 53:1794-802. doi.10.1093/ rheumatology/ keu175. Epub 2014 May 11.

5. 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 2016;6:39672. doi. 10.1038/srep39672.

6. Lee MY, Kim WJ, Kang YJ, Jung YM, Kang YM, Suk K, et al. Z39Ig is expressed on macrophages and may mediate inflammatory reactions in arthritis and atherosclerosis. J Leuk Biol 2006; 80: 922-8. doi.10.1189/jlb.0306160

7. Liao CR, Wang SN, Zhu SY, Wang YQ, Li ZZ, Liu ZY, et al. Advanced oxidation protein products increase TNF-α and IL-1β expression in chondrocytes via NADPH oxidase 4 and accelerate cartilage degeneration in osteoarthritis progression. Red Biol 2019;28:101306. doi: 10.1016/j.redox.2019.101306

8. Asadi S, Farzanegi P, Azarbayjani M. Effect of exercise ozone and mesenchymal stem cells therapies on the expression of IL-10 and TNF-α in the cartilage tissue of rats with knee osteoarthritis. Soc Det Health2018; 4:83-6. doi.org/10.22037/sdh.v4i3.23869

9. Lems WF, Uyl D. Exercise induced changes in interleukin10 in patients with knee osteoarthritis new perspectives? Arth Res Ther 2010;12:131. doi: 10.1186/ar3084. Epub 2010 Jul 29.

10. Sabat R, Grutz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, et al. Biology of interleukin10. Cyt Grow Fac Rev 2010;21:331-44. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.09.002.

11. Han L, Song J, Yoon J, Park Y, Lee S,Choi Y, and et al. TNF-α and TNF-β Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Osteoarthritis in a Korean Population. Korean J Pathol 2012; 46: 30-7. doi.10.4132/KoreanJPathol.2012.46.1.30.

12. Ataie M, Solouk A, Bagheri F, Seyedjafari E. [Regeneration of musculoskeletal injuries using mesenchymal stem cells loaded scaffolds review article]. Tehran Uni Med J 2017; 75: 241-50. (Persian)

13. Gibbs N, Diamond R, Sekyere E, 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 2015; 8: 799-806. doi. 1 10.2147/JPR.S92090. eCollection 2015.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

14. Assis L, Tim C, Martignago C, Rodrigues S, Munizrenno C. Effectiveness of photobiomodulation therapy and aerobic exercise training on articular cartilage in an experimental model of osteoarthritis in Rats. Sanfrancisco, California J2018;3:213-9. doi.org/10.1117/12.2291227
15. Sadraie M, Mehrabani D, Vahdati A. [Comparison of therapeutic effects of bone marrow mesenchymal stem cells and liquid culture environment in the treatment of induced knee abrasion created in guinea Pigs]. Armaghane danesh 2015, 20:651-65. (Persian)
16. Galois L, Etienne S, Grossin L, Pinzano A, Henrionnet C, Loeuille D, et al. Dose response relationship for exercise on severity of experimental osteoarthritis in rats: a pilot study Universite Nancy France. Osteoarth Cartil2004;12:779-86 doi. 10.1016/j.joca.2004.06.008
17. 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 2014; 84:50924. doi: 10.3791/50924.
18. Sharifi F, Roshan V, Mazaheri Z. [Effect of pretreatment of aerobic training on doxorubicin-induced left ventricular apoptosis gene expression in aging model Rats]. MJMS 2016; 19:29-43. (Persian)
19. Zhou J, Wang Y, Liu Y, Zeng H, Xu H, Lian F1. Adipose derived mesenchymal stem cells alleviated osteoarthritis and chondrocyte apoptosis through autophagy inducing. J Cell Biochem 2018;3:123-8. doi. 10.1002/jcb.27530.
20. Centeno C, Sheinkop M, Stemper I, Williams C, Hyzy M, Ichim T , et al. A specific protocol of autologous bone marrow concentrate and platelet products versus exercise therapy for symptomatic knee osteoarthritis a randomized controlled trial with 2 year followup. J Transl Med 2018; 16:355. doi. 10.1186/s12967-018-1736-8.
21.Uusirasi K, Patil R, Karinkanta S, Tokola K, Kannus P, Sievänen H. Exercise
training in treatment and rehabilitation of hip osteoarthritis a 12-week pilot trial. J Osteopor 2017;2: 3905492. doi: 10.1155/2017/3905492. Epub 2017 Jan 1.
22. Fallahmohammadi M, Fallahmohammadi Z, Mirkarimpour S. [Exercise with and without glucosamine supplementation on rat's knee osteoarthritis]. J Sport Sci Uni Mazandaran. (Persian) doi10.22080/JAEP.2013.781.
23. Castrogiovanni P, Dirosa M, Ravalli S, Castorina A, Guglielmino C, Imbesi R, et al .Moderate physical activity as a prevention method for knee osteoarthritis and the role of synoviocytes as biological key. Int J Mol Sci 2019; 20: 511. doi.10.3390/ijms20030511.
24. Helmark IC, Mikkelsen UR, Borglum J, Rothe A, Petersen MC, Andersen O, et al. Exercise increases interleukin10 levels both intraarticularly and peri synovially in patients with knee osteoarthritis a randomized controlled trial. Arth Res Ther2010; 12: 126. doi.10.1186/ar3064. Epub 2010 Jul 1.
25. Zhang X, Yang Y, Li X, Zhang H, Gang Y, Bai L. Alterations of autophagy in knee cartilage by treatment with treadmill exercise in a rat osteoarthritis model. Int J Mol Med2019; 43: 336-44. doi. 10.3892/ijmm.2018.3948. Epub 2018 Oct 23.
26. Ma N, Wang T, Bie L, Zhao Y, Zhao L, Zhang S, et al. Comparison of the effects of exercise with chondroitin sulfate on knee osteoarthritis in rabbits. J_Orthop Surg Res 2018;13:16. doi. 10.1186/s13018-018-0722-4.
27. Assis L, Tim C, Magri A, Fernandes KR, Vassao PG, Renno ACM. Interleukin10 and collagen type II immunoexpression are modulated by photobiomodulation associated to aerobic and aquatic exercises in an experimental model of osteoarthritis. Lasers Med Sci 2018; 33:1875-82. doi. 10.1007/s10103-018-2541-6. Epub 2018 May 24.
28. Rios J, Boldt K, William J, Seerattan R, Arthur D, Walter H. Quantifying the effects of different treadmill training speeds and durations on the health of rat knee joints. Sports Med Ope2018; 4: 15. doi. 10.1186/s40798-018-0127-2.
29. 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. Osteoarth Cart 2010; 18:1088-95. doi. 10.1016/j.joca.2010.04.004. Epub 2010 Apr 22.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

30. Chirico E, Ding D, Muthukumaran G, Houser S, Starosta T, Mu A, et al. Acute aerobic exercise increases exogenously infused bone marrow cell retention in the heart. Physiol Rep 2015; 3:23-9. doi. 10.14814/phy2.12566.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]

Effect of Aerobic Training in Combination with Stem Cells on Inflammatory Biomarker Levels in the Heart Tissue of Rat Model of Osteoarthritis

Jalilian J[1], Behpour N[2], Hosseinpourdelavar S[1], Farzaneghi P[3]*

(Received: September 28, 2019 Accepted: December 21, 2019)

Abstract

Introduction: Osteoarthritis is a common and painful joint disease with unknown etiology. Interleukin 10 (IL-10) and Alfa tumor necrosis factor (TNF-α) are considered as the main factors regulating inflammation and pathology of knee osteoarthritis. This study aimed to investigate the effects of mesenchymal stem cells (MSCs) and aerobic training on inflammatory biomarkers (IL-10, TNF- α) in the heart tissue of osteoarthritis rats.

Materials & Methods: This experimental study included 42 male rats that were divided into two groups of osteoarthritis (n=35) and healthy control (n=7). Osteoarthritis was induced in rats by surgery. Subsequently, the rat models of osteoarthritis were randomly divided into five subgroups of seven per group, including control, saline, stem cell, aerobic training, and aerobic training+stem cell. The aerobic training program began with the speed of 15 m/min for 25 min five days a week for eight weeks. Moreover, the speed was increased to 22 m/min for 64 min in the eighth week. Inflammatory biomarkers, including TNF-α and IL-10 cytokines in the heart tissue of rats were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. The data were analyzed by one-way analysis of variance and Tukey post hoc test. *Ethics code:*NO.19.33.2018

Findings: The TNF-α concentration was significantly higher in saline and unhealthy control groups, compared to other groups, and IL-10 concentration was significantly lower in saline and unhealthy control groups, compared to other groups ($P<0.001$). Moreover, aerobic training and stem cell, in combination or alone, caused a significant increase in IL-10 concentration and a significant decrease in TNF-α concentration ($P<0.001$).

Discussion & Conclusions: Osteoarthritis caused an increase in heart cell inflammation. Although stem cells have anti-inflammatory effects, they will be more effective when used in combination with aerobic training.

Keywords: Aerobic training, Inflammation, Osteoarthritis, Stem cell

1. Dept of Exercise Physiology, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran
2. Dept of Exercise Physiology, Razi University, Kermanshah, Iran
3. Dept of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
**Corresponding author Email: jasem.jalilian@gmail.com*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.12]