



اثر تمرین هوازی با شدت متوسط و تزریق سلول‌های بنیادی بر سطوح Dkk-1 و اسکروستین در مدل موش‌های آرتروزی

طاهره حیدرزاده: دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

هاجر عباس زاده: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران (* نویسنده مسئول) h.abaszade61@gmail.com

پروین فرزنانگی: دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

تمرین،
سلول‌های بنیادی،
Dkk-1،
اسکروستین،
آرتروز

زمینه و هدف: پژوهش حاضر به منظور مقایسه اثر تمرین هوازی با شدت متوسط و تزریق سلول‌های بنیادی بر روی سطوح Dkk-1 و اسکروستین در مدل موش‌های آرتروزی انجام شد.

روش کار: پژوهش حاضر از نوع تجربی بوده است. بدین منظور تعداد ۴۲ سر موش نر ویستار ۸ هفته‌ای به‌طور تصادفی به ۶ گروه؛ کنترل، آرتروز، سالین، آرتروز-تمرین هوازی، آرتروز-سلول بنیادی و آرتروز-تمرین هوازی-سلول بنیادی تقسیم شدند. استئوآرتریت با آسیب به مینیسک‌ها و غضروف به موش‌های نر القاء شد. برنامه تمرینی شامل ۳۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان بدون شیب و سرعت ۱۴ تا ۱۸ متر در دقیقه برای ۸ هفته بود. تزریق سلول بنیادی مشتق از استخوان به تعداد ۱۰۰۰۰۰ سلول بر کیلوگرم بود. سنجش سطوح بافتی Dkk-1 و اسکروستین با روش الایزا انجام گرفت.

یافته‌ها: گروه‌های سلول بنیادی-تمرین هوازی، تمرین هوازی و سلول بنیادی موجب یک کاهش معنی دار در سطوح Dkk-1 و اسکروستین استخوان ران در مقایسه با گروه آرتروز شدند ($p < 0.001$). گروه تمرین هوازی-سلول بنیادی مقادیر بالاتری را نشان دادند ($p < 0.001$).

نتیجه گیری: به‌طور کلی، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی به همراه تزریق سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان موجب کاهش سطوح بافتی Dkk-1 و اسکروستین در استخوان ران شده و احتمال دارد با بهبود متابولیسم استخوان، تخریب استخوانی ناشی از آرتروز را کمتر کند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Heydarzade T, Abaszadeh H, Farzanegi P. The effect of moderate intensity aerobic training and stem cell injection on Dkk-1 and Sclerostin levels in a model of Osteoarthritis rats. Razi J Med Sci. 2020;27(1):17-25.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Original Article

The effect of moderate intensity aerobic training and stem cell injection on Dkk-1 and Sclerostin levels in a model of Osteoarthritis rats

Tahere Heydarzade, PhD Candidate, Exercise Physiology Department, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

Hajar Abaszadeh, Assistant Professor, Exercise Physiology Department, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
(*Corresponding author) h.abaszade61@gmail.com

Parvin Farzanegi, Associate Professor, Exercise Physiology Department, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

Abstract

Background: The present study was performed to compare the effects of moderate intensity aerobic training and stem cell infusion on Dkk-1 and Sclerostin levels in a model of Osteoarthritis rats.

Methods: Study was experimental type. For this purpose, 42 male Wistar rats, 8 weeks old, were randomly divided into 6 groups; control, osteoarthritis, saline, osteoarthritis-aerobic training, osteoarthritis-stem cell and osteoarthritis-aerobic training-stem cell. Osteoarthritis was induced by injury to the miniscus and cartilage in male rats. The training program consisted of 30 minutes of treadmill running without slope and speed of 14 to 18 m/min for 8 weeks. Bone-derived stem cell injection was 1000000 cells/kg. Tissue levels of Dkk-1 and Sclerostin were measured by ELISA.

Results: Stem cells-aerobic training, aerobic training, and stem cells groups showed a significant decrease in Dkk-1 and Sclerostin levels of femur compared to the osteoarthritic group ($P<0.0001$). Aerobic training-stem cell group showed a greater decrease ($P<0.0001$).

Conclusion: Overall, the results of the present study showed that aerobic training combined with bone marrow-derived stem cells injection reduced the tissue levels of Dkk-1 and Sclerostin in the femur, and may reduce bone loss caused by osteoarthritis by improving bone metabolism.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Keywords

Exercise,
Stem Cells,
Dkk-1,
Sclerostin,
Osteoarthritis

Received: 31/08/2019

Accepted: 01/02/2020

Cite this article as:

Heydarzade T, Abaszadeh H, Farzanegi P. The effect of moderate intensity aerobic training and stem cell injection on Dkk-1 and Sclerostin levels in a model of Osteoarthritis rats. Razi J Med Sci. 2020;27(1):17-25.

*This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

استئوبلاست‌ها، اسکروستین تشکیل استخوان را کاهش می‌دهد. یافته‌های تجربی نشان می‌دهد که اسکروستین در مقایسه با Dkk-1 ممکن است عملکردهای انتخابی بیشتری انجام دهد، درحالی‌که Dkk-1 ممکن است یک پروتئین مهاری pan-Wnt باشد (۳). همچنین، ممکن است اسکروستین از طریق مسیر Wnt، در جذب استخوان عمل کند. بیان شده که موش‌های دارای کمبود اسکروستین توده استخوانی بسیار بالایی دارند (۴).

درمان‌های متعددی برای درمان OA توصیه شده است و شامل درمان‌های دارویی، جراحی و درمان‌های غیر دارویی می‌باشد (۵ و ۶). بر اساس توصیه انجمن بین‌المللی تحقیقات استئوآرتروز (Research Society International-OARSI) درمان مطلوب علائم استئوآرتروز ترکیبی از روش‌های درمان دارویی و غیر دارویی است. در حال حاضر، درمان‌های موجود با هدف کاهش علائم از جمله درد و التهاب، حفظ تحرک مفاصل و محدود کردن افت عملکرد صورت می‌گیرد. اهداف اصلی درمان ایده آل استئوآرتروز شامل اصلاح علائم، کاهش درد و التهاب، اصلاح ساختار، کم کردن ساختار مفصل است و جلوگیری از تخریب مفصل برای حفظ عملکرد مفصلی می‌باشد (۵ و ۷).

بر همین اساس در سال‌های اخیر، سلول درمانی و سلول‌های بنیادی به‌عنوان یکی از روش‌های درمانی که می‌تواند در کمک به بیماران استئوآرتروز مؤثر واقع شود، مورد توجه قرار گرفته است. سلول‌های بنیادی سلول‌هایی تمایز نیافته با قدرت تقسیم و تمایز به انواع سلول‌ها می‌باشند. در چند سال اخیر توجه زیادی به سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌عنوان ابزار مؤثر در سلول درمانی معطوف شده است. این سلول‌ها، سلول‌های بنیادی بالغ غیرهماتوپویتیک می‌باشند که از انواع بافت‌های همبند بالغ به خصوص بافت مغز استخوان و چربی جدا می‌شوند. این سلول‌ها از قدرت خود تجدیدشوندگی برخوردار می‌باشند و می‌توانند به انواع مختلفی از بافت‌ها مانند چربی، استخوان و تاندون

استئوآرتروز (Osteoarthritis-OA) به‌طور معمول یک بیماری دژنراتیو مفصلی است که با تخریب غضروف مفصلی، بازسازی غیر طبیعی استخوان با تشکیل استئوفیت و اسکروزیس استخوان ساب‌کندرال، و فیبروز و هایپرپلازی غشای سینوویال مشخص می‌شود (۱). سازمان بهداشت جهانی تخمین می‌زند که تقریباً ۱۰٪ از مردان و ۱۸٪ از زنان بالای ۶۰ سال مبتلا به OA علامت‌دار هستند، ۸۰٪ از آن‌ها از محدودیت‌های حرکتی رنج می‌برند. اگرچه عوامل خطر مختلفی از جمله سن، چاقی، ترومای مفصل، بیومکانیک تغییریافته و بیماری‌های رشدی تشخیص داده شده است، پاتوژنز دقیق OA ناشناخته است. در واقع، فقدان استراتژی‌های درمانی مؤثر برای این بیماری مزمن شایع، وجود دارد. در طول چند سال گذشته، درمان‌ها و روش‌های به تأخیر انداختن یا جلوگیری از تخریب غضروف مفصلی، ناشناخته مانده است. شواهد جمع‌آوری شده که عمدتاً بر تعامل بین مسیرهای سیگنالینگ در OA متمرکز شده است، نقش مهمی را برای مسیر سیگنالینگ Wnt در پاتوژنز OA نشان می‌دهد. بنابراین، مسیر سیگنالینگ Wnt یک هدف بالقوه برای OA در نظر گرفته شده است (۱). همچنین مسیر سیگنالینگ Wnt نقش اساسی در تمایز و فعالیت سلول‌های مربوط به متابولیسم استخوان دارد. مسیر سیگنالینگ Wnt توسط انواع مختلف پروتئین‌های ترشح شده مهار می‌شود، از جمله این پروتئین‌ها Dkk-1 را می‌توان نام برد. در بیماران مبتلا به OA، یک تخریب استخوانی همراه با افزایش سطح سرمی Dkk-1 دیده شده است. در پوکی استخوان پس از یائسگی نیز، ارتباط منفی Dkk-1 با BMD گزارش شده است (۲).

از پروتئین‌های دیگر مهارکننده مسیر Wnt، اسکروستین است. اسکروستین، یک گلیکوپروتئین ۲۲ کیلو دالتونی تولید شده توسط ژن SOST است. بیان فیزیولوژیکی اسکروستین پس از زایمان به استئوسیت‌ها، سیمانوسیت‌ها و سلول‌های غضروفی محدود می‌شود. با مهار مسیر طبیعی Wnt در

۳۰۰ گرم بود که تکثیر آن‌ها در مرکز پژوهش دانشگاه آزاد واحد ساری انجام شد. موش‌ها به ۶ گروه ۷ تایی تقسیم شدند که شامل گروه‌های؛ کنترل-سالم، کنترل-آرتروز، سالی-آرتروز (تزریق سالی-سالی برای کنترل اثرات احتمالی تزریق ناشی مداخلات پژوهش)، آرتروز-تمرین هوازی، آرتروز-سلول بنیادی و آرتروز-تمرین هوازی-سلول بنیادی بودند. آزمودنی‌ها در طی مراحل پژوهش در قفس‌های پلی کربنات شفاف به ابعاد ۴۲×۲۶×۱۵ سانتی‌متر، با دمای محیط 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت 55 ± 5 درصد به همراه تهویه مناسب و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ نگهداری شدند. غذای مورد نیاز حیوانات در طی پژوهش از غذای پک ساخت شرکت بهرپور کرج روزانه به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن (با توجه به وزن‌کشی هفتگی) تغذیه شدند و آب مورد نیاز به صورت آزاد از طریق بطری‌هایی در اختیار آنان قرار گرفت. استئوآرتریت با روش جراحی مالفت و همکاران، به موش‌ها القاء شد (۱۲). موش‌ها به وسیله کتامین (۵۰-۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۳-۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. بعد از اصلاح زانوی راست، یک برش یک سانتی‌متری برای ظاهر ساختن مفصل زانو ایجاد شد. مفصل زانو بلافاصله با جایجایی جانبی استخوان کشکک و لیگامان پتلار باز شد. یک برش طولی از طریق برش مدیال پاراپتلار ایجاد شد. جابه‌جایی جانبی پتلا و لیگامان پتلا توسط فورسپس انجام شد و سپس یک برش ناقص در لیگامان صلیبی داخلی بدون آسیب به غضروف مفصلی و دیگر لیگامنت‌ها ایجاد شد. در نهایت کیسول مفصلی با ۶ بخیه قابل جذب و پوست نیز با ۶ بخیه ابریشمی بسته شد. یک ماه بعد از عمل جراحی یک هفته صرف آشنایی و سازگاری با محیط پژوهش و نوار گردان شد. بدین منظور موش‌ها 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 داشتند. برنامه تمرین اصلی شامل ۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل بدون شیب و با سرعت ۱۴ تا ۱۸ متر در دقیقه در هفته اول با رعایت اصل اضافه بار به صورت پیشرونده مدت تمرین به ۵۰ دقیقه در هفته هشتم رسید. همچنین پنج دقیقه با سرعت ۸، قبل و بعد از تمرین برای گرم و سرد کردن

متمایز گردند. این سلول‌ها علاوه بر ترمیم بافت، دارای خواص تعدیل‌کنندگی پاسخ‌های ایمنی نیز می‌باشند (۸). مطالعات مختلف با بررسی ویژگی‌های تعدیل پاسخ‌های ایمنی توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی به این نتیجه رسیدند که می‌توان از این سلول‌ها به‌عنوان یک گزینه جدی در درمان یا پیشگیری از بیماری‌های خودایمن استفاده نمود.

در زمینه تأثیر سلول‌های بنیادی بر بیماری استئوآرتریت مطالعات محدودی انجام شده است که به نتایج امیدوارکننده‌ای نیز دست یافته‌اند (۹). در تحقیقی نشان داده شده که فاکتورهای محلول در مایع رویی کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی به صورت معناداری سبب تأخیر در شروع آرتروز القا شده توسط کلاژن، کاهش تورم پاهای، تخریب استخوان، التهاب مفاصل و شدت علائم بالینی در گروه پیشگیری در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کنترل شده است (۱۰). همچنین، بارها نشان داده شده است که ورزش درد را کاهش می‌دهد و عملکرد را در افراد دارای استئوآرتریت زانو بهبود می‌بخشد (۲ و ۱۱). بلاوی و همکاران نشان دادند که تمرین ورزشی هوازی سطوح Dkk-1 و اسکروستین را کاهش می‌دهد (۲). در مقابل دیگر و همکاران دادند که تمرین پر شدت موجب افزایش شاخص‌های مربوط به مهار Wnt مانند DKK-1 می‌شود (۱۱). به‌طور کلی، به نظر می‌رسد مطالعات اندکی اثر تمرین و نیز سلول‌های بنیادی را بر سطوح Dkk-1 و اسکروستین در بیماران مبتلا به استئوآرتریت در کنار تمرینات ورزشی بررسی کرده‌اند. در این راستا پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر تمرین هوازی با شدت متوسط و تزریق سلول‌های بنیادی بر سطوح Dkk-1 و اسکروستین در مدل موش‌های آرتروزی انجام شده است.

روش کار

با توجه به اینکه آزمودنی‌های پژوهش را آزمودنی‌های حیوانی تشکیل می‌دادند که در آن تمام شرایط و عوامل تحت کنترل بود، لذا پژوهش حاضر از نوع تجربی بوده است. برای تعیین تعداد نمونه‌ها از نرم‌افزار جی‌پاور استفاده شد. جامعه آماری شامل ۴۲ سر موش صحرایی نر بالغ ۸ هفته‌ای نژاد ویستار، با میانگین وزنی ۲۵۰ تا

با استفاده از کیت الایزا و با حساسیت ۰/۹ مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده (IBEX Montreal, Quebec, Canada) انجام شد.

توصیف کمی داده ها با استفاده از شاخص های پراکندگی مرکزی از قبیل میانگین و انحراف استاندارد انجام شد و جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون شاپیروویلک و بررسی تجانس واریانس ها از آزمون لوین استفاده شد. همچنین 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 معناداری برای تمام محاسبات $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism 8 انجام شد.

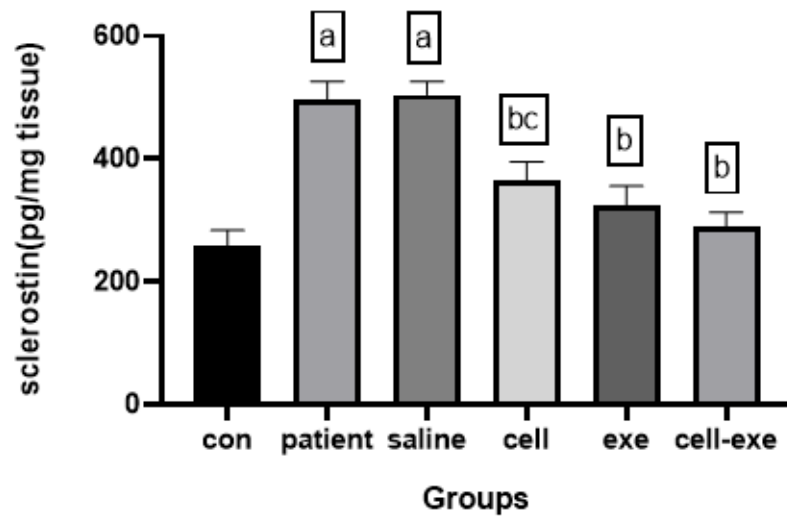
یافته ها

نتایج آزمون تحلیل واریانس برای سطوح بافتی Dkk-1 و اسکلوستین در گروه های مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است. ارزش F محاسبه شده (۷۷/۴۸، ۴۳،۵۱، به ترتیب) و معنادار بودن آن در سطح $P < 0.001$ ، بیانگر وجود تفاوت معنی دار سطوح بافتی Dkk-1 و اسکلوستین در بین گروه های مختلف پژوهش است. بیشترین کاهش سطوح بافتی Dkk-1 و اسکلوستین در گروه سلول+تمرین و بیشترین افزایش سطوح آن در گروه بیمار مشاهده شد (شکل های ۱ و ۲). میانگین سطوح بافتی Dkk-1 و اسکلوستین در گروه تمرین+سلول، تمرین و سلول نسبت به گروه بیمار کاهش معنی داری داشته است ($P < 0.001$). همچنین سطوح اسکلوستین در گروه سلول+تمرین نسبت به گروه سلول کاهش معنی داری داشته است ($P = 0.025$). مقادیر Dkk-1 نیز در گروه سلول+تمرین نسبت به گروه سلول و تمرین کاهش معنی داری داشته است ($P = 0.007$ ، $P = 0.041$ ، به ترتیب). به طور قابل

حیوانات اختصاص یافت (۱۳). گروه کنترل در طول اجرای تمرین فقط روی تردمیل ایستاده و دستگاه روشن نمی شد. سلول های بنیادی مشتق از مغز استخوان (Mesenchymal Stem Cell-MSC) موش های نر نژاد ویستار سالم پس از بیهوشی با کتامین (۵۰-۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵-۳ میلی گرم بر کیلوگرم) استخراج شد. MSCs جدا شده در محیطی DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) با 20% FBS (Fetal Bovine Serum) در طول یک شبانه روز برای انتخاب سلول های چسبان انکوبه شدند. کشت ها از محیط فلاسک هر سه روز تعویض شدند تا سلول هایی که نچسبیده اند جدا شوند و MSCs ها بعد از ۳ تا ۴ بار پاساژ شدن به $> 90\%$ خلوص رسیدند و به هدف تزریق انتخاب شدند. موش هایی که در گروه MSCs بودند، 1×10^6 سلول بر کیلوگرم از طریق تزریق داخل مفصلی MSCs دریافت نمودند. MSCs در مفصل زانوی راست موش ها تزریق شد. 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 و تزریقات (جهت حذف اثرات حاد تمرین و دیگر مداخلات)، با تزریق داخلی صفاقی کتامین (۳۰-۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵-۳ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش و فدا شدند. پس از شکفتن حفره شکمی، نمونه های خون برداشت شده و در دمای ۸۰- فریز شد تا برای آنالیز شیمیایی مورد استفاده قرار گیرد و سپس بافت استخوان به دقت جدا و پس از شستشو با آب مقطر فریز شد. تمامی بافت فریز شده استخوان ران پس از پودر شدن (ساییده شدن) در نیتروژن مایع، در بافر پروتئاز هموژنیزه شده سپس به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۲ هزار دور در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفوژ شد. محلول در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد منجمد شد تا برای آنالیز شیمیایی مورد استفاده قرار گیرد. سنجش سطوح بافتی Dkk-1 و اسکلوستین

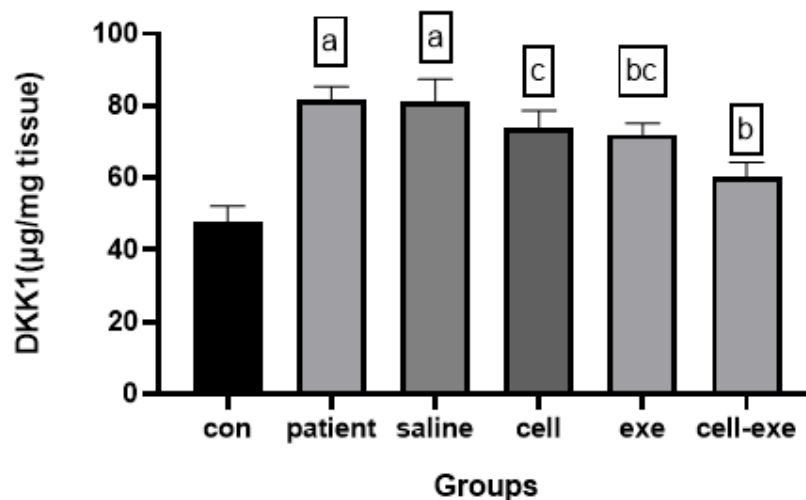
جدول ۱- نتایج آزمون تحلیل واریانس یکراهه برای سطوح Dkk-1 و اسکلوستین در بافت استخوان ران

آماره	F	df	P
Sclerostin	۷۷/۴۸	(۵، ۲۴)	* < 0.001
Dkk-1	۴۳/۵۱	(۵، ۲۴)	* < 0.001



شکل ۱- مقایسه سطوح میانگین اسکروستین

گروه کنترل-سالم (Con)، گروه بیمار (Patient)، گروه بیمار+سالمین (Saline)، گروه بیمار+سلول (Cell)، گروه بیمار+تمرین (Exe)، گروه بیمار+تمرین+سلول. a: معنی دار نسبت به گروه کنترل، b: نسبت به گروه بیمار و سالمین، c: نسبت به گروه تمرین+سلول.



شکل ۲- مقایسه سطوح میانگین Dkk-1

گروه کنترل-سالم (Con)، گروه بیمار (Patient)، گروه بیمار+سالمین (Saline)، گروه بیمار+سلول (Cell)، گروه بیمار+تمرین (Exe)، گروه بیمار+تمرین+سلول. a: معنی دار نسبت به گروه کنترل، b: نسبت به گروه بیمار و سالمین، c: نسبت به گروه تمرین+سلول.

هوای و سلول‌های بنیادی و ترکیب آن‌ها بر سطوح Dkk-1 و اسکروستین در استخوان ران مدل موش‌های آرتروزی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج مطالعه حاضر نشان داد سطوح Dkk-1 و اسکروستین در مدل موش‌های آرتروزی افزایش می‌یابد. ترشح Wnt با مهار کننده‌هایی مانند اسکروستین و پروتئین (DKK1) با اتصال به گیرنده هسته 6 / LRP5 انجام

توجهی، کاهش سطوح بافتی Dkk-1 و اسکروستین در موش‌های تحت درمان با ترکیبی از تمرین+سلول به‌طور معنی‌داری بیشتر از سایر گروه‌ها بود (شکل ۱، شکل‌های ۱ و ۲). ($P < 0.001$)

بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش، اثرات مثبت دو روش درمانی، تمرین

ورزشی نشان دادند (۱۸). همسو با یافته‌های مطالعه حاضر گیبس و همکاران به بررسی اثر ترکیبی درمان برنامه توانبخشی ورزشی و تزریق درون مفصلی پیوند مغز استخوان استرومد و پلاسمای غنی از پلاکت استئوآتریت زانو پرداختند. همه بیماران در عملکرد (Plasma Rich Platelets-PRP) در بیماران مبتلا به استئوآتریت زانو صعود از پله و برگشت به حالت نرمال را اجرا کردند. یافته‌ها نشانگر آن است بهبود نتایج حاصل عمل ترکیبی از تزریق درون مفصلی پیوند مغز استخوان استرومد و پلاسمای غنی از پلاکت همراه با تمرینات ورزشی در افراد استئوآتریت می‌باشد. از ۷ نوع مفصل درمان شده، در همه بیماران مقیاس درد با امتیاز ۹۶ و کیفیت زندگی با امتیاز ۹۳ بهبود یافت. عملکرد اجرا و معیارهای عملکرد به حالت عادی برگشته و این درمان برای اختلالات استئوآتریت بسیار مؤثر بود (۱۹). لی و همکاران نیز در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که درمان به وسیله MSCs منجر به ترمیم غضروف آسیب دیده در موش‌ها می‌شود (۲۰). همچنین وان و همکارانش در سال ۲۰۱۲ به بررسی میزان توزیع درد در موش‌های آرتروزی بعد از تزریق MSCs به زانوی مبتلا پرداختند و مشاهده کردند که موش‌ها پس از مزانشیمال تراپی بهتر توانستند بر روی پای مبتلا وزن اندازی کنند (۲۱).

استفاده از سلول‌های بنیادی نظیر سلول‌های مزانشیمی نه تنها ساختار مفصل آسیب دیده، بلکه جنبه‌های ضدالتهابی و تعدیل سیستم ایمنی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. سلول‌های بنیادی دو ویژگی مهم دارند که آن‌ها را از انواع دیگر سلول‌ها جدا می‌کنند. این سلول‌ها، سلول‌هایی غیرتخصصی هستند یعنی عمل خاصی را مانند سلول‌های عضله ی قلب انجام نمی‌دهند و قدرت باز سازی و احیای خودشان را از طریق تقسیم سلولی دارا هستند و دیگر اینکه این سلول‌ها تحت شرایط آزمایشگاهی به سلول‌هایی با کارگرد تخصصی تبدیل می‌شوند. یانگ و همکاران نشان دادند که مکانیسم تأثیر MSC در درمان بالینی آسیب دیدگی زانو، یک مکانیسم ضد التهابی است که سبب بهبود تمایز سلولی می‌شود (۲۲).

بنابراین، یافته‌های مطالعه حاضر نشان دادند که درمان ترکیبی با تزریق سلول‌های بنیادی مشتق از مغز

می‌شود. اختلال در توده استخوانی، نتایج حاصل از جهش و از دست دادن عملکرد در اسکلوستین با ژن (SOST) است. در موش‌ها، بیان بیش از حد اسکلوستین یا DKK1 منجر به کاهش BMD می‌شود. علاوه بر تنظیم توده استخوانی و تشکیل استخوان، شواهد اخیر نقش مهمی را برای سیگنالینگ Wnt در ترمیم شکستگی استخوان مطرح کرده اند (۴ و ۱۴).

از یافته‌های مهم دیگر در پژوهش حاضر می‌توان به کاهش سطوح Dkk-1 و اسکلوستین با مداخلات تمرین، سلول و ترکیبی از تمرین سلول نام برد که بیشترین کاهش در گروه ترکیبی مشاهده شد. عدم استفاده از مفصل آرتروزی، منجر به ضعف عضلانی شده و از آنجا که عضلات نقش قابل توجهی در حفاظت از غضروف و استخوان به عهده دارند، تقویت عضلات اطراف مفصل بسیار مهم است. تحقیقات نشان داده است که اگر به دلیل درد، عضلات و اندام‌ها حرکت چندانی نداشته باشند، دچار ضعف می‌شوند. متخصصان به این بیماران پیشنهاد می‌کنند با انجام ورزش‌های مناسب به تقویت بدن بپردازند. قدرت عضله به وسیله نیروی تولید شده در آن تقویت می‌شود که یکی از ساده ترین کارها برای کمک به آن انجام ورزش‌هایی است که عضله به‌طور مکرر منقبض و منبسط شود (۱۵ و ۱۶). کاروالو و همکاران بیان کردند که عدم فعالیت یا ورزش‌های بسیار شدید منجر به تشدید استئوآتریت می‌شود. در مقابل برنامه‌های ورزشی منظم با دوز مناسب به پیشگیری از کاهش قدرت عضله و مقاومت در برابر فعالیت‌های روزانه کمک می‌کند. همچنین منجر به کنترل درد و پیشگیری از کاهش دامنه حرکتی مفصل می‌شود (۱۷).

مارلن فرانس و همکارانش در یک مقاله مروری به بررسی اثر تمرین درمانی بر استئوآتریت زانو پرداختند. با ۴۴ آزمایش نشان دادند که فعالیت ورزشی به میزان قابل توجهی باعث کاهش درد، بهبود عملکرد فیزیکی بلافاصله پس از درمان به میزان متوسط می‌شود و با بررسی ۱۳ مطالعه نشان دادند که فعالیت ورزشی به میزان قابل توجهی کیفیت زندگی را بلافاصله پس از درمان بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، ۱۲ مطالعه کاهش قابل توجه درد زانو را پس از انجام ۲ تا ۶ ماه فعالیت

bone loss in experimental bed rest. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(3):354-65.

3. Suen PK, Qin L. Sclerostin, an emerging therapeutic target for treating osteoporosis and osteoporotic fracture: A general review. *J Orthop Transl.* 2016;4:1-13.

4. Chapurlat RD, Confavreux CB. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology.* 2016;55(10):1714-25.

5. Bhatia D, Bejarano T, Novo M. Current interventions in the management of knee osteoarthritis. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5(1):30.

6. Rannou F, Poiraudeau S. Non-pharmacological approaches for the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(1):93-106.

7. Ohnishi A, Osaki T, Matahira Y, Tsuka T, Imagawa T, Okamoto Y, et al. Evaluation of the chondroprotective effects of glucosamine and fish collagen peptide on a rabbit ACLT model using serum biomarkers. *J Vet Med Sci.* 2012;12-0240.

8. García-Gómez I, Elvira G, Zapata AG, Lamana ML, Ramírez M, García Castro J, et al. Mesenchymal stem cells: biological properties and clinical applications. *EXPERT OPIN BIOL TH.* 2010;10(10):1453-68.

9. Saei A, Hadjati J. Tolerogenic dendritic cells: key regulators of peripheral tolerance in health and disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(4):293-303.

10. Nezafat Firizi M, Faramarzi M, Mousavi T, Entezami K, Sharifi A. [Role of mesenchymal stem cells-secreted factors in prevention of collagen-induced arthritis in rats]. *J North Khorasan Uni.* 2015;7(2):419-32. (Persian)

11. Dekker J, Nelson K, Kurgan N, Falk B, Josse A, Klentrou P. Wnt signaling-related osteokines and transforming growth factors before and after a single bout of plyometric exercise in child and adolescent females. *Pediatr Exerc Sci.* 2017;29(4):504-12.

12. Malfait A-M, Little CB. On the predictive utility of animal models of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):225.

13. Lampropoulou-Adamidou K, Lelovas P, Karadimas EV, Liakou C, Triantafillopoulos IK, Dontas I, et al. Useful animal models for the research of osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014;24(3):263-71.

14. Ke HZ, Richards WG, Li X, Ominsky MS. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocr Rev.* 2012;33(5):747-83.

15. Øiestad B, Juhl C, Eitzen I, Thorlund J. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartil.* 2015;23(2):171-7.

16. Loureiro A, Mills PM, Barrett RS. Muscle weakness in hip osteoarthritis: a systematic review. *Arthrit Care Res.* 2013;65(3):340-52.

استخوان و انجام تمرین با شدت متوسط می‌تواند برای بهبود سطوح Dkk-1 و اسکروستین و نیز تعامل مؤثر عضله با استخوان در موش‌های مبتلا به استوآرتریت نسبت به روش‌های درمانی دیگر مانند سلول و تمرین تنها، مناسب تر باشد. گرچه

سلول‌های بنیادی دارای خواص ترمیم‌کنندگی، ضدالتهابی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی هستند، ترکیب آن با تمرین درمانی می‌تواند برای کاهش اختلالات ناشی از آرتروز مؤثرتر باشد.

به‌طور کلی، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ترکیبی از تمرین و سلول با بیشترین کاهش در سطوح Dkk-1 و اسکروستین احتمالاً می‌تواند اثرات مفیدی بر متابولیسم استخوان در مدل موش‌های آرتروزی داشته و در نتیجه خطرات تحلیل و ضعف عضلات ناشی از عوارض آرتروز را کاهش دهد.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر اندازه‌گیری متغیرهای بیشتر بود که در مطالعات آینده می‌توان برای بررسی‌های دقیق‌تر ارزیابی نمود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله نویسندگان مقاله از مسئولان آزمایشگاه حیوانی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری به دلیل همکاری‌های لازم سپاسگزاری می‌نمایند.

این مقاله مستخرج از رساله دکتری با کد رهگیری ۷۰۳۶۳ در سامانه پژوهشیار دانشگاه آزاد اسلامی و با هزینه شخصی می‌باشد.

تأییدیه اخلاقی

این پژوهش توسط کمیته مراقبت از حیوانات و استفاده از آن در دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری تأیید شده است (شماره مجوز تصویب: IR.IAU.REC. 1398.33).

References

1. Wang Y, Fan X, Xing L, Tian F. Wnt signaling: a promising target for osteoarthritis therapy. *Cell Commun Signal.* 2019;17(1):1-14.
2. Belavý DL, Baecker N, Armbrrecht G, Beller G, Buehlmeier J, Frings-Meuthen P, et al. Serum sclerostin and DKK1 in relation to exercise against

17. Carvalho NAdA, Bittar ST, Pinto FRdS, Ferreira M, Sitta RR. Manual for guided home exercises for osteoarthritis of the knee. *Clinics*. 2010;65(8):775-80.

18. Fransen M, Nairn L, Bridgett L, Crosbie J, March L, Parker D, et al. Postacute rehabilitation after total knee replacement: A multicenter randomized clinical trial comparing long-term outcomes. *Arthrit Care Res*. 2017;69(2):192-200.

19. Gibbs N, Diamond R, Sekyere EO, Thomas WD. 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.

20. Li M, Luo X, Lv X, Liu V, Zhao G, Zhang X, et al. In vivo human adipose-derived mesenchymal stem cell tracking after intra-articular delivery in a rat osteoarthritis model. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):160.

21. van Buul G, Siebelt M, Leijns M, Bos P, Waarsing J, Kops N, et al. Mesenchymal stem cell therapy in a rat model of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2012;20:S275.

22. Yang X, Zhu TY, Wen LC, Cao YP, Liu C, Cui YP, et al. Intraarticular injection of allogenic mesenchymal stem cells has a protective role for the osteoarthritis. *Chin Med J*. 2015;128(18):2516.