مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۷، شماره ۱، فروردین ۱۳۹۹
http://rjms.iums.ac.ir
مقاله پژوهشی

اثر تمرین هوازی با شدت متوسط و تزریق سلول‌های بنیادی بر سطوح Dkk-1 و اسکلروستین 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 فرزانگی: دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

چکیده

زمینه و هدف: پژوهش حاضر به منظور مقایسه اثر تمرین هوازی با شدت متوسط و تزریق سلول‌های بنیادی بر روی سطوح Dkk-1 و اسکلروستین 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 ۱۰۰۰۰۰۰ سلول بر کیلوگرم بود. سنجش سطوح بافتی Dkk-1 و اسکلروستین 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 اسکلروستین استخوان ران در مقایسه با گروه آرتروز شدند ($p<۰/۰۰۰۱$). گروه تمرین هوازی- سلول بنیادی مقادیر بالاتری را نشان دادند ($p<۰/۰۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: به‌طورکلی، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی به همراه تزریق سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان موجب کاهش سطوح بافتی Dkk-1 و اسکلروستین 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.

کلیدواژه‌ها
تمرین،
سلول‌های بنیادی،
Dkk-1،
اسکلروستین،
آرتروز

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۶/۰۹
تاریخ پذیرش: ۹۸/۱۱/۱۲

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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

Razi Journal of Medical Sciences.2020;27(1):17-25. http://rjms.iums.ac.ir

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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

مقدمه

استئوآرتریت (Osteoarthritis-OA) به‌طور معمول یک بیماری دژنراتیو مفصلی است که با تخریب غضروف مفصلی، بازسازی غیر طبیعی استخوان با تشکیل استئوفیت و اسکلروزیس استخوان ساب کندرال، 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 ازجمله 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 جمع‌آوری‌شده 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، ازجمله 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 مهار کننده مسیر Wnt، اسکلروستین است. اسکلروستین، یک گلیکوپروتئین ۲۲ کیلو دالتونی تولید شده توسط ژن SOST است. بیان فیزیولوژیکی اسکلروستین پس از زایمان به استئوسیت‌ها، سیمانوسیت‌ها و سلول‌های غضروفی محدود می‌شود. با مهار مسیر طبیعی Wnt در استئوبلاست‌ها، اسکلروستین تشکیل استخوان را کاهش می‌دهد. یافته‌های تجربی نشان می‌دهد که اسکلروستین در مقایسه با Dkk-1 ممکن است عملکردهای انتخابی بیشتری انجام دهد، درحالی‌که Dkk1 ممکن است یک پروتئین مهاری pan-Wnt باشد (۳). همچنین، ممکن است اسکلروستین از طریق مسیر Wnt، در جذب استخوان عمل کند. بیان شده که موش‌های دارای کمبود اسکلروستین توده استخوانی بسیار بالایی دارند (۴).

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

بر همین اساس در سال‌های اخیر، سلول درمانی و سلول‌های بنیادی به‌عنوان یکی از روش‌های درمانی که می‌تواند در کمک به بیماران آستئوآرتریت 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

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 آرتریت القا شده توسط کلاژن، کاهش تورم پاها، تخریب استخوان، التهاب مفاصل و شدت علایم 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 (۲و ۱۱). بلاوی و همکاران نشان دادند که تمرین ورزشی هوازی سطوح Dkk-1 و اسکلروستین را کاهش می‌دهد (۲). در مقابل دیکر و همکاران دادند که تمرین پر شدت موجب افزایش شاخص‌های مربوط به مهار Wnt مانند DKK-1 می‌شود (۱۱). به‌طورکلی، به نظر می‌رسد مطالعات اندکی اثر تمرین و نیز سلول‌های بنیادی را بر سطوح Dkk-1 و اسکلروستین 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 اسکلروستین 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 جی پاور استفاده شد. جامعه آماری شامل ۴۲ سر موش صحرائی نر بالغ ۸ هفته‌ای نژاد ویستار، با میانگین وزنی ۲۵۰ تا 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، سالین-آرتروز(تزریق سالین 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 ۱۵×۲۶,۵×۴۲ سانتی‌متر، با دمای محیط ۲±۲۲ درجه سانتی گراد و رطوبت ۵±۵۵ 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 بهپرور 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 مالفیت و همکاران ، به موش‌ها القاء شد (۱۲). موش‌ها به وسیله کتامین (۵۰-۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۳-۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. بعد از اصلاح زانوی راست، یک برش یک سانتی‌متری برای ظاهر ساختن مفصل زانو ایجاد شد. مفصل زانو بلافاصله با جابجایی جانبی استخوان کشکک و لیگامان پتلار باز شد. یک برش طولی از طریق برش مدیال پاراپتلار ایجاد شد. جابه جایی 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 لیگامنت ها ایجاد شد. درنهایت کپسول 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 Vo2max و شیب صفر درصد روی تردمیل فعالیت داشتند. برنامه تمرین اصلی شامل ۳۰ دقیقه دویدن روی ترمیل 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

حیوانات اختصاص یافت (۱۳). گروه کنترل در طول اجرای تمرین فقط روی تردمیل ایستاده و دستگاه روشن نمی شد. سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان (Mesenchymal Stem Cell-MSC) موش‌های 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 FBS 20% (Fetal Bovine Serum) در طول یک شبانه روز برای انتخاب سلول‌های چسبان انکوبه شدند. کشت ها از محیط فلاسک هر سه روز تعویض شدند تا سلول‌هایی که نچسبیده اند جدا شوند و MSCs ها بعد از ۳ تا ۴ بار پاساژ شدن به <۹۰٪ خلوص رسیدند و به هدف تزریق انتخاب شدند. موش‌هایی که در گروه MSCs بودند،۱×۱۰^{۶} سلول بر کیلوگرم از طریق تزریق داخل مفصلی MSCs دریافت نمودند. MSCs در مفصل زانوی راست موش‌ها 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، نمونه‌های 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 اسکلروستین 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 شاخص‌های 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 گروه‌های مختلف، از روش آنالیز واریانس یک راهه و درصورت مشاهده تفاوت معنی دار آماری از آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. سطح معناداری برای تمام محاسبات P< ۰/۰۵ درنظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار GraghPadprism 8 انجام شد.

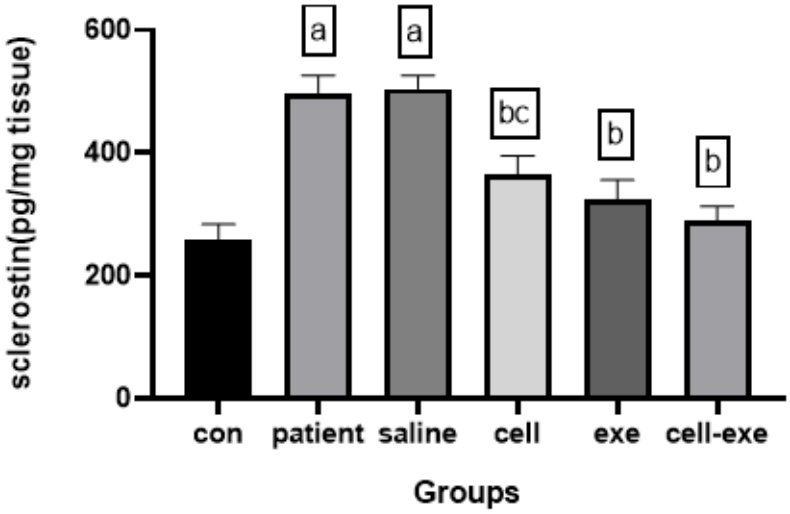
یافته‌ها

نتایج آزمون تحلیل واریانس برای سطوح بافتی Dkk-1 و اسکلروستین در گروه‌های 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<۰/۰۰۰۱، بیانگر وجود تفاوت معنی دار سطوح بافتی Dkk-1 و اسکلروستین در بین گروه‌های مختلف پژوهش است. بیشترین کاهش سطوح بافتی Dkk-1 و اسکلروستین در گروه سلول+تمرین و بیشترین افزایش سطوح آن در گروه بیمار مشاهده شد (شکل‌های ۱ و۲). میانگین سطوح بافتی Dkk-1 و اسکلروستین در گروه تمرین+سلول، تمرین و سلول نسبت به گروه بیمار کاهش معنی داری داشته است (P<۰/۰۰۰۱). همچنین سطوح اسکلروستین در گروه سلول+تمرین نسبت به گروه سلول کاهش معنی داری داشته است (P=۰/۰۰۲۵). مقادیر Dkk-1 نیز در گروه سلول+تمرین نسبت به گروه سلول و تمرین کاهش معنی داری داشته است (P=۰/۰۰۰۷ ، P=۰/۰۰۴۱ ، به ترتیب). به‌طور قابل

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

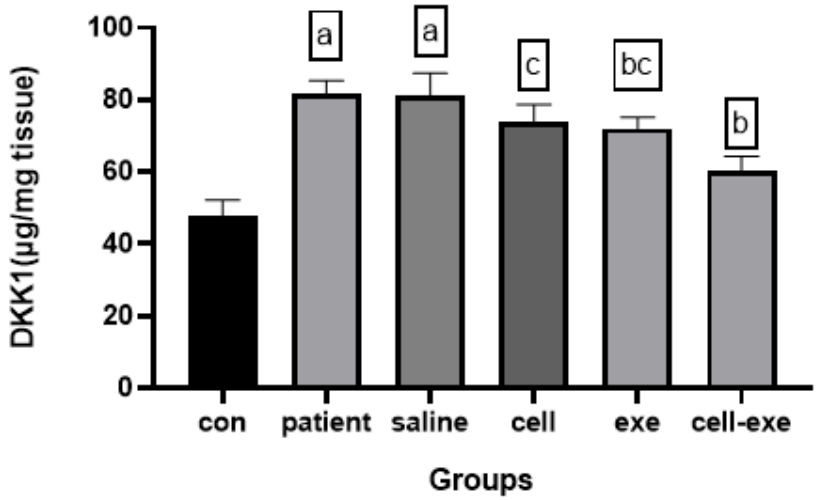
آماره	F	df	P
Sclerostin	۷۷/۴۸	(۵ ،۲۴)	*<۰/۰۰۰۱
Dkk-1	۴۳/۵۱	(۵ ،۲۴)	*<۰/۰۰۰۱

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]



شکل ۱- مقایسه سطوح میانگین اسکلروستین

گروه کنترل–سالم (Con)، گروه بیمار (Patient)، گروه بیمار+سالین (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 سالین، c: نسبت به گروه تمرین+سلول.



شکل ۲- مقایسه سطوح میانگین DKK-1

گروه کنترل–سالم (Con)، گروه بیمار (Patient)، گروه بیمار+سالین (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 سالین، c: نسبت به گروه تمرین+سلول.

توجهی، کاهش سطوح بافتی Dkk-1 و اسکلروستین در موش‌های تحت درمان با ترکیبی از تمرین+سلول به‌طور معنی داری بیشتر از سایر گروه ها بود (شکل ۱، P<۰/۰۰۰۱) (شکل‌های ۱ و ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش، اثرات مثبت دو روش درمانی، تمرین هوازی و سلول‌های بنیادی و ترکیب آن‌ها بر سطوح Dkk-1 و اسکلروستین در استخوان ران مدل موش‌های آرتروزی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج مطالعه حاضر نشان داد سطوح Dkk-1 و اسکلروستین در مدل موش‌های آرتروزی افزایش می یابد. ترشح Wnt با مهار کننده هایی مانند اسکلروستین و پروتئین (DKK1) با اتصال به گیرنده هسته LRP5 / 6 انجام

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

می‌شود. اختلال در توده استخوانی، نتایج حاصل از جهش و از دست دادن عملکرد در اسکلروستین با ژن (SOST) است . در موش‌ها، بیان بیش از حداسکلروستین 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 (۴و ۱۴).

از یافته‌های مهم دیگر در پژوهش حاضر می‌توان به کاهش سطوح Dkk-1 و اسکلروستین 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 می کنند با انجام ورزش‌های مناسب به تقویت بدن بپردازند. قدرت عضله به وسیله نیروی تولید شده در آن تقویت می شود که یکی از ساده ترین کارها برای کمک به آن انجام ورزش هایی است که عضله به‌طور مکرر منقبض و منبسط شود (۱۵و ۱۶). کاروالو و همکاران بیان کردند که عدم فعالیت یا ورزش های بسیار شدید منجر به تشدید استئوآرتریت می‌شود. در مقابل برنامه های ورزشی منظم با دوز مناسب به پیشگیری از کاهش قدرت عضله و مقاومت در برابر فعالیت های روزانه کمک می کند. همچنین منجر به کنترل درد و پیشگیری از کاهش دامنه حرکتی مفصل می‌شود (۱۷).

مارلن فرانسن و همکارانش در یک مقاله مروری به بررسی اثر تمرین درمانی بر استئوارتریت 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 بررسی۱۳ 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 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 (Plasma Rich Platelets-PRP) در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو پرداختند. همه بیماران در عملکرد فیزیکی آزمون صعود از پله و برگشت به حالت نرمال را اجرا کردند. یافته ها 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 استئوآرتریت 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 استئوآرتریت 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 جنبه های 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 می کنند. این سلول‌ها، سلول‌هایی غیرتخصصی هستند یعنی عمل خاصی را مانند سلول‌های عضله ی قلب انجام نمی دهند و قدرت باز سازی و احیای خودشان را از طریق تقسیم سلولی دارا هستند و دیگر اینکه این سلول‌ها تحت شرایط ازمایشگاهی 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

استخوان و انجام تمرین با شدت متوسط می‌تواند برای بهبود سطوح Dkk-1 و اسکلروستین ونیز 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 ترمیم کنندگی، ضدالتهابی و تعدیل کننده سیستم ایمنی هستند، ترکیب آن با تمرین درمانی می‌تواند برای کاهش اختلالات ناشی از آرتروز مؤثرتر باشد.

به‌طورکلی، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ترکیبی از تمرین و سلول با بیشترین کاهش در سطوح Dkk-1 واسکلروستین 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 محدودیت های پژوهش حاضر اندازه گیری متغیرهای بیشتر بود که در مطالعات آینده می‌توان برای بررسی های دقیق تر ارزیابی نمود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله نویسندگان مقاله از مسئولان آزمایشگاه حیوانی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری به دلیل همکاری های لازم سپاسگزاری می نمایند.

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 تایید 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, Armbrecht G, Beller G, Buehlmeier J, Frings-Meuthen P, et al. Serum sclerostin and DKK1 in relation to exercise against 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

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, Leijs 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]