



تأثیر تمرین مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال بر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی عضله اسکلتی در رت‌های دیابتی نوع ۱

سید رضا میرجوادی: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران
علیرضا رحیمی: استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران. (✉نویسنده مسئول) a_r_rahimi@hotmail.com

فریبا آقایی: استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران
مهسا محسن زاده: استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

تمرین مقاومتی، سلول‌های بنیادی، کاتالاز، گلوکاتایون، گلوکاتایون پراکسیداز، دیابت نوع ۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۲۴

تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۰۹/۲۴

زمینه و هدف: استرس اکسیداتیو نقشی اساسی در بروز و گسترش بیماری دیابت نوع ۱ دارد. هدف این پژوهش تبیین تاثیر تمرین مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال بر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی عضله اسکلتی در رت‌های دیابتی نوع ۱ بود. **روش کار:** در این تحقیق تجربی، ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در شش گروه کنترل (سالین)، کنترل دیابتی پایه، کنترل دیابتی، دیابت+تزریق سلول بنیادی، دیابت+تمرین مقاومتی و دیابت+تزریق سلول بنیادی+تمرین مقاومتی قرار گرفتند. در این مطالعه موش‌ها با استفاده از داروی استرپتوزوتوسین به صورت تک دوز ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به صورت درون صفاقی دیابتی شدند. تمرینات مقاومتی شامل بالا رفتن از یک نردبان یک متری با وزنه آویزان به مدت ۱۷ جلسه اجرا گردید. تعداد ۵۰۰ هزار سلول بنیادی مشتق از استخوان توسط دستگاه سل کانتر تزریق شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل، تحلیل واریانس ۲ عاملی و آزمون تعقیبی بونفرونی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد پس از دوره مداخله سطح کاتالاز، گلوکاتایون و گلوکاتایون پراکسیداز گروه تمرینات مقاومتی، تزریق سلول‌های بنیادی و تمرین مقاومتی به همراه تزریق سلول‌های بنیادی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0.001$). همچنین سطح کاتالاز، گلوکاتایون و گلوکاتایون پراکسیداز رت‌های گروه تمرینات مقاومتی با تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی نسبت به گروه‌های تمرینات مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0.001$). **نتیجه گیری:** به نظر می‌رسد مداخله تمرینات مقاومتی با تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی می‌تواند به بهبود آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی عضله اسکلتی در دیابت نوع ۱ کمک کند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.
منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Mir Javadi SR, Rahimi A, Aghaei F, Mohsenzadeh M. The effect of resistance training and endothelial stem cell injection on skeletal muscle antioxidant enzymes in type 1 diabetic rats. Razi J Med Sci. 2021;28(9):172-183.

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

The effect of resistance training and endothelial stem cell injection on skeletal muscle antioxidant enzymes in type 1 diabetic rats

Syed Reza Mir Javadi: PhD Student, Department of Physical Education and Sport Science, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Alireza Rahimi: Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran (* Corresponding author) a_r_rahimi@hotmail.com

Fariba Aghaei: Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Mahsa Mohsenzadeh: Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Abstract

Background & Aims: Type 1 diabetes is an autoimmune disease that destroys pancreatic β cells and accounts for 5-10% of all cases of diabetes. In type 1 diabetes, blood glucose levels are not sufficiently regulated and rise to abnormal levels for a long time. This chronic hyperglycemia is characteristic of diabetes and a major cause of many disease-related complications (1). Although many physiopathological aspects of diabetes are still unclear, it is well established that oxidative stress plays a major role in the development and spread of the disease (2). Catalase (CAT) is an antioxidant enzyme and is present in almost all living tissues that consume oxygen. This enzyme uses iron or manganese as a cofactor and catalyzes the degradation or reduction of hydrogen peroxide (H_2O_2) into water and molecular oxygen (4). The enzyme glutathione peroxidase plays an important role in inhibiting the process of lipid peroxidation and thus protects cells against oxidative stress (6). Recently, many attempts have been made to use stem cell transplantation in the treatment of type 1 diabetes (8-10).

Recent studies have shown that stem cells reduce glucose levels further by acting on the paracrine glands rather than directly affecting insulin-producing cells (10, 12). On the other hand, the positive effects of regular exercise on various diseases such as type 1 diabetes have been identified (13). In the study of Pereira et al. (2016), the swimming exercise protocol for 8 weeks plays a role in controlling blood sugar and improves oxidative stress in the blood of diabetic rats by increasing the level of catalase (15). Also, a study showed that after 6 weeks of endurance training, glutathione peroxidase activity in the hippocampal tissue of rats with diabetes significantly increased (16). However, Farhangi et al. (2016) in a study investigated the effect of eight weeks of endurance training on the activity of some antioxidant enzymes and lipid peroxidation of cardiac tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. Cardiac tissue catalase activity was not affected by endurance training (17).

Recent studies have provided support for the use of resistance training to improve glucose control in type 1 diabetic patients (20). However, the effect of this type of exercise on skeletal muscle antioxidant factors has not been studied in type 1 diabetic subjects. On the other hand, in the field of changes in skeletal muscle antioxidant factors in response to endothelial stem cell injection, it can be said that no research has been done so far. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of resistance training and endothelial stem cell injection on skeletal muscle antioxidant enzymes in type 1 diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 36 male Wistar rats were divided into six groups of control (healthy), basal diabetic control, diabetic control, diabetes + stem cell injection, diabetes + resistance training and diabetes + stem cell injection + resistance training. In this study, rats became diabetic intraperitoneally using streptozotocin as a single dose of 40

Keywords

Resistance training,
Stem cells,
Catalase,
Glutathione,
Glutathione peroxidase,
Type 1 diabetes

Received: 15/09/2021

Published: 15/12/2021

mg/kg. Resistance exercises including climbing a one-meter ladder with weights hanging from the tail were performed for 17 sessions. 500,000 bone-derived stem cells were injected by a cell counter. Data were analyzed using independent t-test, 2-factor analysis of variance and Bonferroni hoc test at $P < 0.05$.

Results: The results showed that after the intervention, the levels of catalase, glutathione and glutathione peroxidase in the group of resistance training, stem cell injection and resistance training with stem cell injection were significantly higher than the control group ($P < 0.001$). Also, the levels of catalase, glutathione and glutathione peroxidase in the rats of the resistance training group with simultaneous injection of stem cells were significantly higher than the resistance training and stem cell injection groups ($P < 0.001$).

Conclusion: The results of the present study showed that resistance training and endothelial stem cell injection resulted in an increase in skeletal muscle antioxidant enzymes in type 1 diabetic rats. The findings of this study were consistent with the results of Previous research (24, 25). A possible explanation for the increase in skeletal muscle antioxidant enzymes in post-exercise diabetic rats may be that the compensatory response to the combination of risk factors (diabetes-induced hyperglycemia) by overproduction of hydrogen peroxide by increasing the concentration of this Enzymes take place. This post-workout antioxidant enhancement is probably an attempt to balance the increase in reactive oxygen species under high blood sugar conditions. Therefore, exercise protects against oxidative stress by increasing the levels of catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in the skeletal muscle tissue of diabetic rats. The mechanism of changes caused by exercise has been investigated. The mechanism of change of antioxidant enzymes in training groups is to increase intracellular responses and reactions of different body tissues to oxidative stress produced during exercise and catabolism of synthetic components of proteins and cell defense structure (27).

The results of our study show that stem cells with dose of 500,000 cells in rats muscle can significantly increase the protein level of catalase, glutathione and glutathione peroxidase in diabetic rats. The results can be elucidated by considering how STZ works, which increases reactive oxygen species, so that STZ causes cell DNA damage (29). stem cells have been shown to be resistant to oxidative stress production conditions such as ionizing radiation (34). In addition, stem cells are not susceptible to cell death due to oxidative stress. stem cells exposed to oxidative stress show low intracellular concentrations of reactive species with high expression of enzymes needed to control oxidative stress such as catalase and glutathione peroxidase (35). Because the definition of oxidative stress is the lack of an appropriate amount of ROS repellent tool (36) and previous research has shown that mesenchymal stem cells have the ability to reduce the severity of oxidative stress and increase the amount or activity of ROS neutralizing enzymes (35). It is thought that stem cell therapy may help increase antioxidant capacity in type 1 diabetes. There were some limitations in the present study, such as the lack of measurement of lipid peroxidation indices and antioxidant capacity of diabetic rats. Also, since the interactive effect of exercise and endothelial stem cells on the levels of antioxidant enzymes in type 1 diabetics, few studies have been performed, so more studies are needed to investigate the mechanisms affecting changes in these indices. Therefore, it is suggested that the interactive effect of other training methods and endothelial stem cells on the levels of antioxidant enzymes in type 1 diabetic subjects be investigated in future studies. It seems that the intervention of resistance training with simultaneous injection of stem cells can help improve the antioxidant enzymes of skeletal muscle in type 1 diabetes.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Mir Javadi SR, Rahimi A, Aghaei F, Mohsenzadeh M. The effect of resistance training and endothelial stem cell injection on skeletal muscle antioxidant enzymes in type 1 diabetic rats. *Razi J Med Sci.* 2021;28(9):172-183.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

مقدمه

دیابت نوع ۱، نوعی بیماری خود ایمنی است که باعث تخریب سلول‌های β پانکراس می‌شود و ۵-۱۰٪ از کل موارد دیابت را نشان می‌دهد. در دیابت نوع ۱ سطح گلوکز خون به اندازه کافی تنظیم نشده و برای مدت طولانی به سطح غیرطبیعی افزایش می‌یابد. این هایپرگلیسمی مزمن مشخصه دیابت و عامل اصلی عوارض متعدد مرتبط با بیماری است (۱). اگرچه بسیاری از جنبه‌های فیزیوپاتولوژی دیابت هنوز نامشخص است، اما به خوبی مشخص شده است که استرس اکسیداتیو نقشی اساسی در بروز و گسترش این بیماری دارد (۲). استرس اکسایشی شرایطی است که طی آن تعادل بین تولید و حذف گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) مختل می‌شود این شرایط نامساعد ممکن است باعث آسیب سلول و اجزای سازنده بافت‌های بدن شود (۳). ROS شامل رادیکال‌های آزاد اکسیژن از جمله رادیکال هیدروکسیل ($\text{OH}\cdot$)، آنیون سوپراکسید ($\text{O}_2^{\cdot-}$) و پراکسی نیتريت (ONOO^-) و غیره است. سایر مشتقات غیر رادیکال اکسیژن مانند پراکسید هیدروژن (H_2O_2) نیز به دلیل سهولت تولید رادیکال‌های آزاد، ROS در نظر گرفته می‌شوند. ROS توسط متابولیسم سلولی طبیعی تولید می‌شود و عملکردهای مهم بیولوژیکی را انجام می‌دهد. درحالی‌که ROS برای زندگی حیاتی است، اما به دلیل واکنش شیمیایی بالایی که دارد می‌تواند به مولکول‌های از جمله لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک آسیب برساند. به همین دلیل، مکانیسم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی برای تنظیم تولید ROS و جلوگیری از هرگونه آسیب اکسیداتیو در سلول‌ها فعال می‌شوند (۲). کاتالاز (CAT) یک آنزیم آنتی‌اکسیدان است و تقریباً در تمام بافت‌های زنده که اکسیژن مصرف می‌کنند موجود است. این آنزیم از آهن یا منگنز به عنوان کوفاکتور استفاده می‌کند و تخریب یا کاهش پراکسید هیدروژن (H_2O_2) را به آب و اکسیژن مولکولی کاتالیز می‌کند (۴). توانایی CAT برای محدود کردن مؤثر غلظت H_2O_2 در سلول‌ها بر اهمیت آن در فرآیندهای فیزیولوژیکی به عنوان خط اول آنزیم دفاعی آنتی‌اکسیدانی تأکید می‌کند (۵). آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز نقش مهمی در مهار فرآیند پراکسیداسیون

لیپیدها ایفا می‌کند بنابراین سلول‌ها را در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۶). اهمیت بالینی GPx توسط تعدادی مطالعات ذکر شده است چابوری و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که افراد با فعالیت GPx کمتر در معرض اختلال حفاظت آنتی‌اکسیدانی قرار دارند که منجر به آسیب اکسیداتیو به اسیدهای چرب غشاء و فرآیندهای غشایی پروتئین‌های عملکردی، آسیب عصبی و اختلالات قلبی عروقی می‌شود (۷).

اخیراً تلاش‌های زیادی برای استفاده از روش پیوند سلول‌های بنیادی در درمان دیابت نوع ۱ شده است (۸-۱۰). سلول‌های بنیادی می‌توانند به سلول‌های ترشح‌کننده انسولین تبدیل شوند. این سلول‌ها، سلول‌های نابالغی هستند که قابلیت تبدیل به سلول‌ها و بافت‌های مختلف را دارند. سلول‌های بنیادی در حضور محرک و فاکتورهای القاکننده تمایز می‌توانند به بسیاری از سلول‌های اختصاصی دیگر تبدیل و متمایز شوند این سلول‌ها توانایی تمایز به بافت‌های مختلف مزانشیمی از قبیل استخوان، غضروف و چربی و عضله را دارا می‌باشد، منشأ این سلول‌ها لایه مزودرم است. سلول‌های بنیادی را می‌توان از بافت‌هایی نظیر مغز استخوان، بافت چربی، مایع امینیوتیک، خون محیطی، خون بند ناف، مایع سینوویال و بسیاری دیگر از بافت‌های جنینی و بالغ جدا کرد (۱۱). مطالعات جدید نشان داده است که سلول‌های بنیادی باعث کاهش سطوح گلوکز بیشتر از طریق تأثیر در غدد پاراکرین تا تأثیر مستقیم بر سلول‌های مولد انسولین می‌شود (۱۲، ۱۰).

از طرفی، اثرات مثبت فعالیت ورزشی منظم در برابر بیماری‌های مختلف از جمله دیابت نوع ۱ مشخص شده است (۱۳). در مطالعات تجربی روی موش‌های مبتلا به دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین، نشان داده شده است که فعالیت ورزشی منظم با کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی همراه است (۱۴). در تحقیق پیرا و همکاران (۲۰۱۶) نیز پروتکل ورزش شنا به مدت ۸ هفته در کنترل قند خون نقش دارد و با افزایش سطح کاتالاز، استرس اکسیداتیو را در خون موش‌های صحرایی دیابتی بهبود می‌بخشد (۱۵). همچنین در تحقیقی نشان داده شده است پس از ۶

هفته تمرین استقامتی فعالیت گلوکوتائین پراکسیداز در بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت تجربی افزایش معنی‌داری یافت (۱۶). با این حال، فرهنگی و همکاران (۱۳۹۵) در تحقیقی به بررسی اثر هشت هفته تمرین ورزشی استقامتی بر فعالیت برخی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و پراکسیداسیون لیپیدی بافت قلبی موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین پرداختند. فعالیت کاتالاز بافت قلبی تحت تأثیر تمرین استقامتی قرار نگرفت (۱۷).

اهمیت حیاتی عضله اسکلتی برای سلامت عمومی و فعالیت‌های روزمره، به خوبی مشخص شده است. عضله اسکلتی دارای کارکردهای متعددی از جمله حفظ وضعیت بدن، حرکت و برآوردن نیازهای متابولیکی است (۱۸). عضله اسکلتی تقریباً ۵۰ - ۴۰٪ کل وزن بدن را تشکیل می‌دهد و به صورت جایگاه اصلی متابولیسم گلوکز عمل کرده و نقش تعیین‌کننده‌ای نیز در مقدار متابولیسم پایه دارد (۱۹). در مطالعات انجام شده اخیر، حمایت‌هایی برای استفاده از تمرینات مقاومتی برای بهبود کنترل گلوکز در بیماران دیابتی نوع ۱ فراهم شده است (۲۰). با این وجود تاکنون اثر این نوع تمرینات بر فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی عضله اسکلتی در آزمودنی‌های دیابتی نوع ۱ مورد بررسی قرار نگرفته است. از طرفی در زمینه تغییرات فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی عضله اسکلتی در پاسخ به تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال می‌توان گفت که تاکنون پژوهشی انجام نشده است بدین ترتیب دانش ما درباره پاسخ فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی عضله اسکلتی به فعالیت ورزشی مقاومتی و تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال بسیار اندک می‌باشد، بنابراین تحقیق حاضر قصد دارد به بررسی تأثیر تمرینات مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی بر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در عضله اسکلتی رت‌های دیابتی نوع ۱ بپردازد.

روش کار

پژوهش حاضر، یک مطالعه تجربی است که در آن امکان کنترل عوامل تأثیرگذار بر نتایج تحقیق بوده است. طرح تحقیق از نوع پس‌آزمون با گروه کنترل است. نمونه‌های پژوهش حاضر را ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار از انستیتو پاستور با سن ۶ هفته تشکیل

می‌دهند. آزمودنی‌ها پس از یک هفته آشنایی با محیط به‌طور تصادفی به شش گروه شامل کنترل (سالم)، کنترل دیابتی پایه، کنترل دیابتی، دیابت+تزریق سلول بنیادی، دیابت+تمرین مقاومتی و دیابت+تزریق سلول بنیادی+تمرین مقاومتی تقسیم شدند. آزمودنی‌ها در طی مراحل پژوهش در گروه‌های مختلف در قفس‌های استاندارد، پلی کربنات شفاف به ابعاد ۳۰*۱۵*۱۵ سانتی‌متر ساخت شرکت صنایع رازی راد هر قفس ۲ رت با دمای محیط 2 ± 20 درجه سانتی‌گراد و رطوبت 50 ± 5 درصد به همراه تهویه مناسب و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ نگهداری گردیدند. برای جذب ادرار و مدفوع نمونه‌ها و راحتی آن‌ها از تراشه و بریده‌های چوب استریل استفاده شد. هر روز شستشوی قفس‌ها انجام شده و تراشه‌های چوب نیز تعویض می‌شد. در این پژوهش غذای نمونه‌های مورد آزمایش، تولید شرکت مینو صباح بود که روزانه در قفس قرار داده می‌شد. آب موردنیاز نمونه‌ها به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه نمونه‌های آزمایشگاهی در اختیار نمونه‌ها قرار گرفت. در این تحقیق اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگهداری مناسب و عدم اجبار در تمرینات مدنظر قرار گرفت. همه آزمایشات بر اساس خط‌مشی‌های قرارداد هلسینکی اجرا شد. جهت دیابتی کردن موش‌ها مقدار استرپتوزوتوسین با دوز ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان به صورت تزریق درون صفاقی انجام شد. بعد از ۷۲ ساعت با کمک گلوکومتر (مدل Active، شرکت Accu-Chek ساخت آلمان) و نمونه خونی گرفته شده از سیاهرگ دمی موش‌ها، قند خون اندازه‌گیری شد و موش‌هایی که قند خون آن‌ها بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود دیابتی نوع ۱ شدند (۲۱). در این تحقیق گروه‌های تمرینی به اجرای ۱۷ جلسه تمرین مقاومتی پرداختند و گروه‌های کنترل نیز به مدت مشابه در قفس نگهداری شدند و در هیچ تمرینی شرکت داده نشدند.

جداسازی و کشت سلول‌های اجدادی اندوتلیال
مغز استخوان موش: برای این منظور رت‌ها را پس از بیهوشی با استفاده از کتامین و زایلازین، با روش جابجای کردن یوتانایز شدند سپس استخوان فمور آن‌ها به صورت استریل جدا گردید و پس از برداشت

سلول توسط دستگاه سل کانتر (Model: MEK-6450k, Nihon Kohden) شمارش شده و از طریق ورید دمی تزریق گردید (۲۲).

پروتکل تمرین مقاومتی: استراحت بین جلسات تمرینی ۴۸ ساعت در نظر گرفته شد. تمرین به وسیله یک نردبان با ارتفاع ۱ متر و با ۲۶ پله انجام شد. یک تکرار در این روش مستلزم ۲۶ بار بالا رفتن از پله توسط موش است. دوره آشنایی موش صحرایی با این تمرین ۳ روز بود که ۴۸ ساعت قبل از تزریق STZ صورت گرفت. هر جلسه تمرین شامل ۵ ست با ۴ تکرار در هر ست با ۶۰ ثانیه استراحت بین تکرارها و ۳ دقیقه استراحت بین ستها بود. شدت تمرین برای گروه T در ۳ جلسه اول ۵۰٪ وزن بدن موش‌های صحرایی، در جلسات ۴-۶ وزنه ۸۰٪ وزن بدن، در جلسات ۷-۹ وزنه ۱۰۰٪ وزن بدن، در جلسات ۱۰-۱۲ وزنه ۱۲۰٪ وزن بدن بود. موش‌های صحرایی در جلسات ۱۳-۱۴ یک دوره کاهش بار تمرینی با وزنه ۱۲۰٪ وزن بدن با ۳ ست و ۵ تکرار داشتند. در جلسات ۱۵-۱۷ موش‌ها وزنه ۱۵۰٪ وزن بدن را بالای نردبان حمل کردند. موش‌های صحرایی در گروه DT در جلسات تمرینی مشابه وزنه‌های ۳۰٪، ۵۰٪، ۸۰٪، ۱۰۰٪، ۱۲۰٪ وزن بدن در ۳ ست و ۵ تکرار اجرا کردند (۲۳) (جدول ۱).

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه با تزریق درون صفاقی کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. سپس بافت عضله اسکلتی نعلی رت‌ها نمونه برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlaterTM با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور گردیده و جهت آنالیز داده‌ها به آزمایشگاه انتقال داده شد. میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز، گلوکاتایون و گلوکاتایون پراکسیداز بافت عضله اسکلتی رت‌های دیابتی با استفاده از کیت NAVAND و به روش الایزا

بافت‌های عضلانی و پیوندی اضافی، دو سر استخوان (اپی فیز) به وسیله پنس استخوان بر قطع شد. در ادامه با استفاده از سوزن شماره ۱۸ متصل به سرنگ که حاوی محیط کشت M199 از یک سر استخوان وارد شده و سر دیگر آن درون یک عدد پتری دیش ۳۵ میلی‌متری (Greiner Bio-one, USA) قرار داده و محتویات مدولای استخوان را با محیط کشت شستشو داده شد. سپس محیط کشت M199 حاوی مغز استخوان بر روی حجم مساوی از فایکول-هایپک (Sigma-aldrich, USA) درون یک فالکون ۱۵ میلی‌لیتری ریخته شد و به مدت ۳۰ دقیقه با دور ۴۰۰ سانتریفوژ (Model # 5702 R, Eppendorf) شدند. بعد از سانتریفوژ سلول‌های تک هسته‌ای مغز استخوان (BMMNCs) که در محل تلاقی دو فاز به صورت لایه‌ی شیری رنگ متمایز بودند، به آرامی توسط سمپلر برداشته شد و دو بار با PBS شستشو داده شدند و سلول‌ها در پلیت‌های ۲۴ خانه‌ای پوشیده شده با فیبرونکتین (Cat No: 3043050, promocell; Germany) و در محیط کشت سلول‌های اندوتلیال (M199) همراه با فاکتور رشد C-EGM-2 (Cat No: C-EGM-2, Promocell, Germany)، VEGF، EGF، IGF، bFGF، هیدوکورتیزول و اسید آسکوربیک به همراه ۱۰۰ واحد پنی‌سیلین و ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر استرپتومایسین و ۳٪ سرم جنین گاوی در انکوباتور با دمای ۳۷°C و رطوبت نسبی ۹۵٪ و دی اکسید کربن ۵٪ کشت داده شدند. محیط کشت در ۲۴ ساعت اول به منظور حذف سلول‌های مرده و هماتوپویتیکی تعویض شدند. در نهایت محیط کشت در روز ۳ و ۷ تعویض شده و سلول‌ها برای مطالعه مورد استفاده قرار گرفت و توسط میکروسکوپ معکوس (Nikon Eclips TS100, Japan) متصل به دستگاه تصویربرداری دیجیتالی (Sight DS-L2, Nikon, Japan) تصویربرداری شدند. بعد از ۷ روز سلول‌ها تریپسینه شده و جهت تزریق آماده شدند. ۵۰۰ هزار

جدول ۱- پروتکل تمرین

جلسه	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۵	۱۶	۱۷
گروه سالم	۵۰	۵۰	۵۰	۸۰	۸۰	۸۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۲۰	۱۲۰	۱۲۰	۱۲۰	۱۲۰	۱۵۰	۱۵۰	۱۵۰
گروه دیابتی و تزریق	۳۰	۳۰	۳۰	۵۰	۵۰	۵۰	۸۰	۸۰	۸۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۲۰	۱۲۰	۱۲۰

اندازه‌گیری شد.

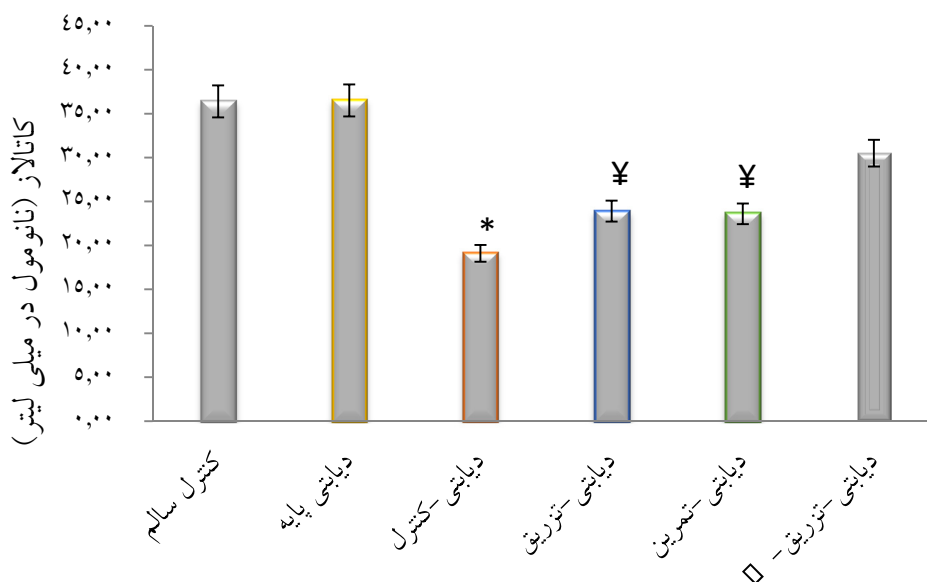
برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. بعد از این که طبیعی بودن توزیع داده‌ها مشخص گردید، جهت بررسی مقایسه میانگین تغییرات متغیرهای تحقیق از آزمون تی مستقل و تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. سطح معنی‌داری در همه موارد $p \leq 0/05$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با نرم‌افزارهای SPSS با نسخه ۲۵ به اجرا درآمد.

یافته‌ها

نتایج نشان داد بین سطح پروتئین کاتالاز رت‌های سالم ($M=36/4$) و دیابتی پایه ($M=36/5$) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/959$ ، $t(10)=-0/052$). پس از دوره مداخله، میانگین سطح پروتئین کاتالاز رت‌های دیابتی به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از رت‌های سالم بود ($P=0/000$ ، $t(10)=11/22$). همچنین نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) نشان داد که سطح پروتئین کاتالاز رت‌های گروه تمرینات مقاومتی سلول‌های بنیادی اندوتلیال ($P=0/000$ ، $F(1,20)=186/8$) و تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال ($P=0/000$ ، $\eta^2=0/72$)،

نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود با این حال اثر تعاملی تمرین مقاومتی و تزریق سوله‌ای بنیادی اندوتلیال بر سطح پروتئین کاتالاز در بافت عضله اسکلتی موش‌های دیابتی معنی‌دار نیست ($P=0/198$ ، $\eta^2=0/08$ ، $F(1,20)=1/76$) (شکل ۱).

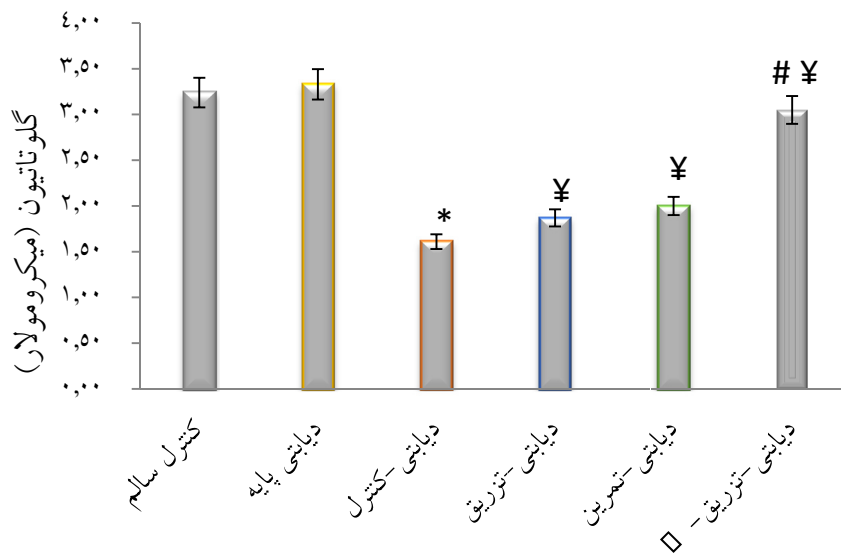
نتایج نشان داد بین سطح گلوتاتیون (GSH) رت‌های سالم ($M=3/24$) و دیابتی ($M=3/23$) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/969$ ، $t(10)=0/040$). پس از دوره مداخله، میانگین سطح گلوتاتیون (GSH) رت‌های دیابتی به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از رت‌های سالم بود ($P=0/000$ ، $t(10)=7/32$). همچنین نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) نشان داد که سطح پروتئین گلوتاتیون رت‌های گروه تمرینات مقاومتی سلول‌های بنیادی اندوتلیال ($P=0/000$ ، $F(1,20)=32/2$)، تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال ($P=0/000$ ، $\eta^2=0/53$) و گروه تمرین مقاومتی به همراه تزریق سوله‌ای بنیادی اندوتلیال ($P=0/010$ ، $F(1,20)=8/13$) نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. همچنین سطح پروتئین گلوتاتیون رت‌های گروه تمرینات مقاومتی با تزریق هم‌زمان سوله‌ای بنیادی اندوتلیال



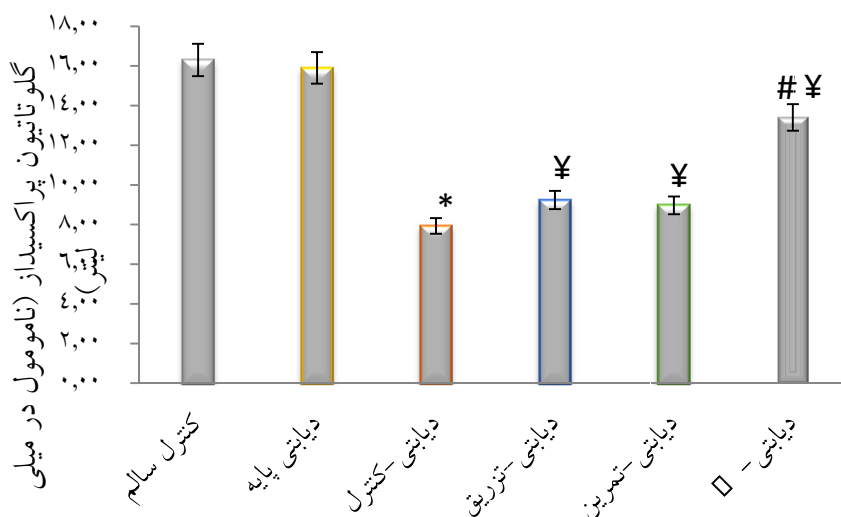
* تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم؛ ¥ تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه دیابتی کنترل ($P \leq 0/05$).
شکل ۱- تغییرات پروتئین کاتالاز عضله اسکلتی موش‌های دیابتی نوع ۱ در گروه‌های مختلف تحقیق

نسبت به گروه‌های تمرینات مقاومتی ($P=0/001$)، $t_{(10)}=4/92$ و تزریق سلول‌های بنیادی ($P=0/000$)، $t_{(10)}=6/68$ به طور معنی‌داری بیشتر بود (شکل ۲). نتایج نشان داد بین سطح پروتئین گلوتاتیون پراکسیداز (GSH-Px) رت‌های سالم ($M=3/16$) و دیابتی پایه ($M=15/9$) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($t_{(10)}=0/291$ ، $P=0/777$). پس از دوره مداخله، میانگین سطح پروتئین گلوتاتیون پراکسیداز (GSH-Px) رت‌های سالم بود ($t_{(10)}=7/36$ ، $P=0/000$). همچنین نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) نشان داد که سطح پروتئین گلوتاتیون پراکسیداز رت‌های گروه تمرینات مقاومتی ($\eta^2=0/63$)، $P=0/000$ ، تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال ($F_{(1,20)}=34/007$)، $P=0/000$ ، و گروه تمرین مقاومتی به همراه تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال

نسبت به گروه کنترل سالم؛ # تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دیابتی کنترل؛ * تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه تمرین و تزریق ($P \leq 0/05$).



شکل ۲- تغییرات پروتئین گلوتاتیون عضله اسکلتی موش‌های دیابتی نوع ۱ در گروه‌های مختلف تحقیق



شکل ۳- تغییرات پروتئین گلوتاتیون پراکسیداز عضله اسکلتی موش‌های دیابتی نوع ۱ در گروه‌های مختلف تحقیق

کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. همچنین سطح پروتئین گلوکوتایون رت‌های گروه تمرینات مقاومتی با تزریق هم‌زمان سوله‌ای بنیادی اندوتلیال نسبت به گروه‌های تمرینات مقاومتی ($t_{(1,0)}=6/006, P=0/000$) و تزریق سلول‌های بنیادی ($t_{(1,0)}=5/83, P=0/000$) به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (شکل ۳).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که پس از دوره مداخله، میانگین سطح پروتئین سطح کاتالاز، گلوکوتایون و گلوکوتایون پراکسیداز رت‌های دیابتی به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از رت‌های سالم بود تمرینات مقاومتی، تزریق سلول‌های بنیادی و تمرین مقاومتی به‌همراه تزریق سلول‌های بنیادی منجر به افزایش معنی‌دار سطح کاتالاز، گلوکوتایون و گلوکوتایون پراکسیداز عضله اسکلتی موش‌های دیابتی نوع ۱ شد. افزایش معنی‌دار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در موش‌های دیابتی به دنبال تمرین در مطالعه ما با نتایج برخی مطالعات قبلی هم‌راستا است (۲۴، ۲۵). توضیح احتمالی برای افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی عضله اسکلتی در موش‌های صحرایی دیابتی پس از تمرین ممکن است این باشد که پاسخ جبرانی جهت مقابله با ترکیب عوامل خطر (هایپرگلیسمی ناشی از دیابت)، با تولید بیش از حد پراکسید هیدروژن، از طریق افزایش غلظت این آنزیم‌ها صورت می‌گیرد. این پیشرفت آنتی‌اکسیدانی متعاقب تمرین احتمالاً تلاشی برای متعادل کردن افزایش گونه‌های اکسیژن واکنشی تحت شرایط قند خون بالا است. کاتالاز تخریب یا کاهش پراکسید هیدروژن (H_2O_2) را به آب و اکسیژن مولکولی کاتالیز می‌کند و در نتیجه روند سم‌زدایی که توسط SOD شروع شده را تکمیل می‌کند (۴). اهمیت بالینی GPx نیز در مطالعات قبلی ذکر شده است افراد با فعالیت GPx کمتر در معرض اختلال حفاظت آنتی‌اکسیدانی قرار دارند که منجر به آسیب اکسیداتیو به اسیدهای چرب غشاء و فرآیندهای غشایی پروتئین‌های عملکردی می‌شود. گلوکوتایون پراکسیداز پراکسید هیدروژن (H_2O_2) را به آب و پراکسیدهای لیپیدی را به الکل‌های مربوطه آن‌ها عمدتاً در میتوکندری و سیتوزول تجزیه

می‌کند. این آنزیم نقش مهمی در مهار فرآیند پراکسیداسیون لیپیدها ایفا می‌کند و سلول‌ها را در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۷)؛ بنابراین فعالیت ورزشی از طریق افزایش مقادیر کاتالاز، سوپر اکسید دیسموتاز و گلوکوتایون پراکسیداز در بافت عضله اسکلتی موش‌های دیابتی در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند. مکانیسم تغییرات ناشی از تمرینات ورزشی مورد بررسی قرار گرفته است. ورزش منظم می‌تواند اثر محافظتی در برابر استرس اکسیداتیو در افراد مبتلا به دیابت نشان دهد بنابراین ورزش به عنوان یک اقدام درمانی غیر دارویی برای افراد دیابتی، اهمیت دارد. سازگاری با استرس اکسیداتیو در افراد تمرین کرده به وضوح با کاهش آسیب DNA، توسط سطح پایدار اکسیداسیون پروتئین و افزایش مقاومت در برابر پراکسید هیدروژن مشهود است (۲۶). سازوکار تغییرات آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در گروه‌های تمرینی افزایش پاسخ‌های درون سلولی و واکنش بافت‌های مختلف بدن در برابر استرس اکسایشی تولید شده در جریان تمرینات به اجرا درآمده و کاتابولیسم اجزاء سنتزی پروتئین‌ها و ساختمان دفاعی سلول‌ها می‌باشد (۲۷). با این حال مخالف با یافته‌های تحقیق ما، پاپس و همکاران (۲۰۲۰) به مقایسه اثرات ۴ هفته تمرین هوازی با شدت‌های مختلف و حجم معادل بر نشانگرهای زیستی استرس اکسیداتیو میوکارد در موش‌های صحرایی پرداختند. گلوکوتایون پراکسیداز در تمرینات ورزشی با شدت بالا افزایش یافت؛ اما تفاوتی در گروه‌ها برای کاتالاز پس از تمرین ورزشی با شدت بالا مشاهده نشد (۲۸). به نظر می‌رسد اختلافات موجود در نتایج مطالعات مربوط به تفاوت در زمان نگهداری حیوانات بعد از القای دیابت، تفاوت‌های تکنیکی در روش اندازه‌گیری فعالیت آنزیمی و شرایط بیماری باشد. بر اساس یافته‌های مطالعه ما، اجرای برنامه تمرینی مقاومتی یک استراتژی درمانی مؤثر در جهت بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی عضلات اسکلتی و به تأخیر انداختن شروع و پیشرفت عوارض دیابت نوع ۱ ناشی از استرس اکسیداتیو خواهد بود.

نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی با دوز ۵۰۰ هزار سلول در عضله موش می‌تواند باعث افزایش معنی‌دار سطح پروتئین سطح

احتمالاً به دلیل بهبود سیستم آنتی‌اکسیدانی و مقابله با استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت در بافت عضله اسکلتی می‌باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که مداخله تمرینات مقاومتی با تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی اثرات بیشتر و مفیدتری در تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی نسبت به گروه‌های تمرینات مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی به تنهایی دارد؛ بنابراین، مداخله تمرینات مقاومتی با تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی احتمالاً مزایای بیشتری برای عضله اسکلتی موش‌های دیابتی نوع ۱ در بر دارد. در مجموع، با توجه مطالعات اندک انجام شده در این رابطه، تحقیق روی تاثیر فعالیت ورزشی و سلول‌های بنیادی اندوتلیال بر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی عضله اسکلتی در آزمودنی‌های دیابتی نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. تمرین مقاومتی از نقاط قوت تحقیق حاضر بود؛ چراکه این نوع تمرین، پاسخ‌ها و سازگاری‌های متفاوتی نسبت به برنامه‌های تمرینی دیگر می‌تواند به همراه داشته باشد. محدودیت‌هایی نیز در تحقیق حاضر وجود داشت که از جمله می‌توان به عدم اندازه‌گیری شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی رت‌های دیابتی اشاره کرد. همچنین از آنجایی که اثر تعاملی تمرین و سلول‌های بنیادی اندوتلیال روی سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در افراد دیابتی نوع ۱، مطالعات کمی صورت گرفته است، بنابراین نیاز است که مطالعات بیشتری به بررسی سازوکارهای مؤثر بر تغییرات این شاخص‌ها انجام شود. لذا پیشنهاد می‌شود اثر تعاملی روش‌های تمرینی دیگر و سلول‌های بنیادی اندوتلیال روی سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در آزمودنی‌های دیابتی نوع ۱ در مطالعات آینده بررسی شود.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال منجر به افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی عضله اسکلتی در رت‌های دیابتی نوع ۱ شد؛ بنابراین با توجه به نتایج این تحقیق، احتمالاً مداخله تمرینات مقاومتی با تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی می‌تواند به تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی عضله اسکلتی در دیابت نوع ۱ کمک کند.

کاتالاز، گلوکاتایون و گلوکاتایون پراکسیداز رت‌های دیابتی شود. نتایج را می‌توان با در نظر گرفتن نحوه عملکرد STZ که باعث افزایش گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر می‌شود، روشن کرد به طوری که STZ باعث آسیب DNA سلول می‌شود (۲۹). همچنین پیشنهاد شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی سلول‌های بتا پانکراس را از آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند این نتیجه به دلیل عملکرد افت قند خون ناشی از عمل سلول بنیادی مزانشیمی است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی توانایی کاهش غلظت گلوکز و بهبود ترشح انسولین را دارند (۳۰). نشان داده شده است که تزریق سلول‌های بنیادی منجر به کاهش غلظت گلوکز خون در موش‌های دیابتی می‌شود که پس از مدت زمان ۶ هفته با 1×150 سلول تحت درمان قرار گرفتند (۳۱). همچنین برخی مطالعات نشان دادند موش‌های دیابتی شده با STZ که از طریق تزریق زیر جلدی تزریق سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان دریافت کرده بودند به طور قابل توجهی سطح گلوکز خون کاهش یافت (۳۲، ۳۳). مشخص شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی در برابر شرایط تولید استرس اکسیداتیو مانند تشعشع یونیزاسیون مقاوم هستند (۳۴). علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مستعد مرگ سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو نیستند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی در معرض استرس اکسیداتیو غلظت داخل سلولی کم گونه‌های واکنشی همراه با بیان زیاد آنزیم‌های مورد نیاز برای کنترل استرس اکسیداتیو مانند کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز را نشان می‌دهند (۳۵). از آنجا که تعریف استرس اکسیداتیو، کمبود مقدار مناسب ابزار دفع‌کننده ROS است (۳۶) و طبق تحقیق قبلی نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی توانایی کاهش شدت استرس اکسیداتیو و افزایش میزان یا فعالیت آنزیم‌های خنثی‌کننده ROS را دارند (۳۵) می‌توان تصور کرد که درمان با سلول‌های بنیادی ممکن است به افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بیشتر در دیابت نوع ۱ کمک کند. مهم‌ترین یافته تحقیق حاضر نیز مزایای تعاملی تمرین مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال در جهت افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در رت‌های دیابتی نوع ۱ می‌باشد که

تقدیر و تشکر

این تحقیق با تایید کمیته اخلاق در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج با شماره IR.IAU.K.REC.1400.056 انجام شد. بدین‌وسیله از کلیه افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015; 15:255.
- Burgos-Morón E, Abad-Jiménez Z, Marañón AM, Iannantuoni F, Escribano-López I, López-Domènech S, et al. Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues. *J Clin Med*. 2019;8(9):1385.
- Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal*. 2012;24(5):981-90.
- Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalases. *Cell Mol Life Sci*. 2004; 61:192-208.
- Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr Top Med Chem*. 2001; 1:529-539.
- Gill SS, Tuteja N. Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants. *Plant Physiol Biochem*. 2010; 48:909-930.
- Chabory E, Damon C, Lenoir A, Kauselmann G, Kern H, Zevnik B, et al. Epididymis seleno-independent glutathione peroxidase 5 maintains sperm DNA integrity in mice. *J Clin Invest*. 2009; 119:2074.
- Chen S, Du K, Zou, C. Current progress in stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11: 275.
- Li Y, Wang F, Liang H, Tang D, Huang M, Zhao J, et al. Efficacy of mesenchymal stem cell transplantation therapy for type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):273.
- Boháčová P, Holáň V. Mesenchymal stem cells and type 1 diabetes treatment. *Vnitr Lek*. 2018;64(7-8):725-728.
- Chanbertain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity. Immunological features; and potential for homing. *Stem cells*. 2007;25(11): 2739.
- Cho J, D'Antuono M, Glicksman M, Wang J, Jonklaas J. A review of clinical trials: mesenchymal stem cell transplant therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Am J Stem Cells*. 2018;7(4):82-93.
- Chetty T, Shetty V, Fournier PA, Adolfsson P, Jones TW, Ann Davis E. Exercise Management for Young People with Type 1 Diabetes: A Structured Approach to the Exercise Consultation *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 326-48.
- Searls YM, Smirnova IV, Fegley BR, Stehno-Bittel L. Exercise attenuates diabetes-induced ultrastructural changes in rat cardiac tissue. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(11):1863-1870.
- Pereira AS, Spagnol AR, Luciano E, Leme JACde A. Influence of aerobic exercise training on serum markers of oxidative stress in diabetic rats. *J Physic Educ*. 2016;27(1):e-2726.
- Rami M, Habibi A, Khajehlandi M. Effect of 6-weeks of endurance training on the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzymes in the hippocampus of experimental diabetic male Wistar rats. *JSSU*. 2018;26(6):483-494
- Farhangi N, Nazem F, Zehsaz F. Effect of Endurance Exercise on Antioxidant Enzyme Activities and Lipid Peroxidation in the Heart of the Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *JSSU*. 2017 24 (10):798-809
- Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab*. 2013;17:162-184.
- Yang J. Enhanced skeletal muscle for effective glucose homeostasis. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;121:133-63.
- McCarthy O, Moser O, Eckstein ML, Deere R, Bain SC, Pitt J, et al. Resistance Isn't Futile: The Physiological Basis of the Health Effects of Resistance Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol*. 2019;10:507.
- Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc Pharmacol*. 2015; 70:5.47.1-5.
- Siavashi V, Nassiri SM, Rahbarghazi R, Mohseni Z, Sharifi AM. Distinct Tie2 tyrosine phosphorylation sites dictate phenotypic switching in endothelial progenitor cells. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):6209-6219.
- Molanouri Shamsi M, Hassan Z M, Mahdavi M, Gharakhanlou R, Azadmanesh K, Baghersad L et al. Influence of Resistance Training on IL-15 mRNA Expression and the Protein Content in Slow and Fast Twitch Muscles of Diabetic Rats. *Iran J Endocrinol Metab*. 2012;14(2):185-192
- Kanter M, Aksu F, Takir M, Kostek O, Kanter B, Oymagil A. Effects of Low Intensity Exercise Against Apoptosis and Oxidative Stress in Streptozotocin-induced Diabetic Rat Heart. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(9):583-591.

25. Abdi A, Ramezani N, Abbasi Daloie A, Ganji N. The Effect of Aerobic Training and Coriandrum sativum Extract on Some Oxidative Stress Factors in Male Diabetic Wistar Rats. *Tabari J Prev Med*. Winter 2016;2(4):34-43.
26. Radak Z, Sasvari M, Nyakas C, Taylor AW, Ohno H, Nakamoto H, et al. Regular training modulates the accumulation of reactive carbonyl derivatives in mitochondrial and cytosolic fractions of rat skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys*. 2000;383(1):114-118.
27. Hoffman GL, Spagnuolo AP. Effect of repeated exercise stress on caspase 3, Bcl-2, HSP 70 and CuZn-SOD protein expression in mouse intestinal lymphocytes. *J Neuroimmunol*. 2007;187(2):94-101.
28. Paes L, Lima D, Matsuura C, de Souza MdG, Cyrino F, Barbosa C, et al. Effects of moderate and high intensity isocaloric aerobic training upon microvascular reactivity and myocardial oxidative stress in rats. *PLoS One*. 2020;15(2):e0218228.
29. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001;50(6):537–546.
30. Cao M, Pan Q, Dong H, Yuan X, Li Y, Sun Z, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells improve glucose homeostasis in high-fat diet-induced obese mice. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6:208.
31. El-Said KS, Ezz AA, Mohamed AR. The potential role of male bone marrow mesenchymal stem cells of diabetic female rats. *Diabetes Manag*. 2020;10:10-20.
32. Zanini C, Bruno S, Mandili G, Baci D, Cerutti F, Cenacchi G, et al. Differentiation of mesenchymal stem cells derived from pancreatic islets and bone marrow into islet-like cell phenotype. *PLoS One*. 2011;6(12):e28175.
33. El Said H, Gabrand H, Ammar R. The effect of human bone marrow mesenchymal stem cells on diabetic heart failure rats. *Life Sci J*. 2013;10(1):3413–3425.
34. Chen MF, Lin CT, Chen WC, Yang CT, Chen CC, Liao SK, et al. The sensitivity of human mesenchymal stem cells to ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:244–253.
35. Valle-Prieto A, Conget PA. Human Mesenchymal Stem Cells Efficiently Manage Oxidative Stress. *Stem Cells Dev*. 2010;19:1885–1893.
36. Chen F, Liu Y, Wong NK, Xiao J, So KF. Oxidative Stress in Stem Cell Aging. *Cell Transplant*. 2017;26:1483–1495.