



اثر هشت هفته تمرین هوازی بعد از تزریق سلول بنیادی مشتق از مغز استخوان بر مقادیر $\text{TNF-}\alpha$ و NF-KB بافت کبد موش‌های مدل کبد چرب غیر الکلی

حامد نامدار^۱، سیدعبدالله هاشم‌ورزی^{۲*}، عبدالرضا جعفری چاشمی^۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۶

تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۰۸/۱۵

ص ص: ۳۰-۱۳

چکیده

کبد چرب غیرالکلی از رایج‌ترین بیماری‌های کبدی قرن حاضر است که با تغییر سایتوکاین‌های التهابی همراه است. هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین هوازی بعد از تزریق سلول بنیادی مشتق از مغز استخوان بر مقادیر $\text{TNF-}\alpha$ و NF-KB بافت کبد در موش‌های مدل کبد چرب بود. ۳۶ سر موش نژاد ویستار، ابتدا به دو گروه اصلی کنترل (۶ سر) و بیمار کبد چرب (۳۰ سر) تقسیم شدند. گروه کنترل ۶ هفته غذای استاندارد جوندگان و گروه‌های بیمار، غذای پرچرب برای القای بیماری کبد چرب استفاده کردند. در پایان هفته ششم، جهت تایید ایجاد بیماری کبد چرب، به طور تصادفی از دم ۳ سر موش خونگیری و آنزیم‌های کبد اندازه‌گیری شد. سپس حیوانات گروه بیمار به طور تصادفی به ۵ گروه سالین، کبد چرب، تمرین، سلول و تمرین + سلول تقسیم شدند. به گروه‌های دریافت کننده سلول، حدود 10^5 سلول در ۲ میکرولیتر محیط، برای هر موش از طریق سیاهرگ دمی تزریق گردید. برنامه تمرین هوازی شامل هشت هفته دویدن بر روی نوارگردان به صورت فزاینده بود. مقادیر $\text{TNF-}\alpha$ و NF-KB در گروه‌های تحت درمان کاهش یافت اما این کاهش تنها در گروه‌های تمرین و تمرین + سلول نسبت به

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

qn_namdar@yahoo.com

۲. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
(نویسنده مسئول): hashemvarzi_tkd@yahoo.com

۳. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
jafarychashmy@gmail.com

گروه کبد چرب معنی‌دار بود. به طور کلی نتایج نشان داد که تمرین هوازی فزاینده بعد از تزریق سلول بنیادی مشتق از مغز استخوان سبب کاهش شاخص‌های التهابی $\text{TNF-}\alpha$ و NF-KB در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی گردید. لذا به نظر می‌رسد این روش بتواند به عنوان یک راهکار درمانی سبب بهبود وضعیت کبدی شده و مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: تمرین، سلول بنیادی، التهاب، کبد چرب غیرالکلی



The Effect of Eight Weeks Aerobic Exercise after Injection of Bone Marrow-Derived Stem Cells on TNF- α and NF-KB of Liver Tissue in Rats Model of Non-Alcoholic Fatty Liver

Hamed Namdar¹, Seyed Abdollah Hashemvarzi*², Abdorreza Jafari Chashmi³

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease is one of the most common liver diseases of this century, which is associated with changes in inflammatory cytokines. The purpose of this research was to investigate the effect of eight weeks aerobic exercise after bone marrow stem cell injection on TNF- α and NF-KB of liver tissue in rats' model of fatty liver. 36 adults male Wistar rats were divided into two main groups: control (6 rats) and patients with fatty liver (30 rats). The control group used standard food for 6 weeks, but the animals in the diseased groups used high-fat food to induce fatty liver disease. At the end of the sixth week, to confirm the development of fatty liver disease, blood was randomly drawn from the tails of 3 rats and liver enzymes were measured. Then the animals of the patient groups were randomly divided into 5 groups: Saline, Fatty liver, Exercise, Cell, Exercise + Cell. About 10^5 cells

1. Ph. D Student of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
qn_namdar@yahoo.com

2. Assistant Professor of Exercise Physiology Department, Faculty of Humanities, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
Corresponding Author*: hashemvarzi_tkd@yahoo.com

3. Assistant Professor of Exercise Physiology Department, Faculty of Humanities, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
jafarychashmy@gmail.com

in 2 microliters of environment were injected into the cell receiving groups for each rat through the tail vein. The exercise program consisted of 8 weeks of treadmill running, incrementally. In general, Results of this study indicated that levels of the inflammatory index TNF- α and NF-KB decreased, but these changes were significant only in the groups of exercise and exercise + cells compared to the fatty liver group. Incremental aerobic training after the injection of bone marrow-derived stem cells decreased the inflammatory index of TNF- α and NF-KB in rats with Non-alcoholic fatty liver. Therefore, it seems that this method can be considered as a therapeutic solution and improve liver condition.

Keywords: Exercise, Stem cell, Inflammation, Non-alcoholic fatty liver



مقدمه

کبد چرب غیر الکلی^۱ (NAFLD) به طور فزاینده شایع‌ترین اختلال کبدی می‌باشد که سبب تجمع بیش از حد چربی‌ها در کبد می‌شود. شیوع جهانی این بیماری حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد در جمعیت عمومی تخمین زده شده است. این بیماری با چاقی، مقاومت به انسولین، هایپرگلیسمی و دیس لیپیدمی که رایج‌ترین ویژگی‌های اختلالات متابولیک هستند همراه است. استئاتوز کبدی اغلب منجر به التهاب کبد یا استئاتوهپاتیت غیر الکلی می‌شود و در صورت عدم رسیدگی، به فیروز، سیروز و حتی سرطان کبد تبدیل می‌گردد (نوروزپور، ۱۴۰۱). بیماری کبد چرب غیر الکلی به علت علائم ناشناخته، نوعی بیماری پنهان است که به راحتی قابل تشخیص نیست. عدم تحرک کافی، تغذیه نامناسب، چاقی و کمبود آنتی‌اکسیدان‌ها در رژیم غذایی از علل اصلی این بیماری به شمار می‌روند (چالاسانی و همکاران^۲، ۲۰۱۲). افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)^۳ و در نتیجه استرس اکسایشی^۴ ایجاد شده در این بیماران ممکن است زمینه ساز عوارض کبد چرب و دیابت (سیز^۵، ۲۰۲۱) و یک عامل تسهیل کننده در بروز بیماری‌های قلبی عروقی، کلیوی و چشمی باشد. از طرفی، به دنبال این بیماری، سابتوکین‌های التهابی همچون اینترفرون گاما^۶ ($\text{IFN-}\gamma$) و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا^۷ ($\text{TNF-}\alpha$) و فاکتور هسته ای کاپا B^۸ (NF-KB) افزایش می‌یابند (لومبا و همکاران^۹، ۲۰۲۱).

1. Nonalcoholic fatty liver disease
2. Chalasani, et al.
3. Reaction oxygen spices
4. oxidative stress
5. Sies
6. Interferon gamma
7. Tumor necrosis factor
8. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
9. Loomba, et al.

افزایش بی تحرکی یکی از مشکلات جدی سلامت در جوامع مختلف امروزی است که به طور پنهان، خطر بروز بیماری‌های مزمن از جمله کبد چرب غیرالکلی را در افراد افزایش می‌دهد (کیت و همکاران^۱، ۲۰۱۵)، به طوری که بر اساس مطالعات مختلف شیوع بالای این بیماری با اپیدمی چاقی و سبک زندگی بی تحرک در ارتباط مستقیم است (شیرا و همکاران^۲، ۲۰۱۶).

در سال‌های اخیر مطالعات زیادی بر روی آثار ورزش بر سلامتی انسان متمرکز شده است. به طور کلی پذیرفته شده است که تمرینات ورزشی اثرات مفیدی بر عوارض ناشی از بیماری کبد چرب دارد و یک روش درمانی بسیار مهم در کنترل و درمان این بیماری محسوب می‌شود. تمرینات منظم ورزشی یکی از اجزاء کلیدی اصلاح سبک زندگی است که می‌تواند در پیشگیری یا کنترل بیماری کبد چرب موثر باشد (چالاسانی و همکاران، ۲۰۱۲). برای سال‌های متمادی ورزش و دارو درمانی جهت درمان بیماری کبد چرب مورد استفاده قرار می‌گرفت. در این بین، نقش حمایتی تمرین هوازی در برابر آسیب‌های اکسایشی کبدی، کاهش التهاب، صدمات و فیروز کبدی از طریق سرکوب فیلتراسیون ماکروفاژها و افزایش سطوح آنتی اکسیدانتي در مطالعات قبلی نشان داده شده است (موآز و همکاران، ۲۰۱۶).

صرف نظر از دارو درمانی و ورزش، یکی از روش‌های درمانی نوپا که در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است، استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های کبدی است. پزشکی بازساختی و روش‌های سلول درمانی توانسته‌اند از طریق بهبود بازسازی طبیعی کبد و فراهم کردن فرصت بیشتر برای بیمار تا رسیدن به شرایط دریافت عضو، نتایج نوید بخشی را ارائه نمایند. از جمله این روش‌ها میتوان به القای تمایز در انواع سلول‌های بنیادی نظیر سلول‌های بنیادی جنینی، پرتوان القایی، مزانشیمی و پیش ساز خونی به سلول‌های کبدی اشاره کرد که با فراهم آوردن جمعیت عملکردی از هپاتوسیتها در بیماری‌هایی نظیر سیروز، سرطان و انواع کبد چرب به صورت معناداری سطوح فاکتورهای کبدی را به حالت طبیعی برمی‌گردانند. همچنین، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های پیش سازخونی با خاصیت تعدیل سیستم

1. Kate, et.al
2. Shira, et.al.



اثر هشت هفته تمرین هوازی بعد از تزریق سلول بنیادی مشتق از مغز
استخوان بر مقادیر $\text{TNF-}\alpha$ و NF-KB بافت کبد موش‌های مدل کبد
چرب غیر الکلی

ایمنی، سبب کاهش التهاب و بهبود علائم بیماری‌های خود ایمن می‌شوند. با این وجود، استفاده گسترده از این سلول‌ها به منظور کاربردهای بالینی نیازمند بررسی‌ها و مطالعات بیشتری از رفتار، ماهیت و عملکرد دقیق این سلول‌ها می‌باشد (شهریاری و همکاران، ۱۴۰۰). سلول‌های استرومایی مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان، متداولترین سلول مورد استفاده جهت درمان آسیب‌های کبدی هستند. سلول‌های استرومایی مزانشیمی در میان انواع دیگر سلول‌های بنیادی به دلیل کشت و در دسترس بودن، عدم تشکیل تومور، نداشتن محدودیت اخلاقی در استفاده از آنها، ایمونوژنیسیته خفیف، خاصیت ضدالتهابی و همچنین قابلیت ترشح سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد مختلف، بسیار مورد توجه هستند. در یکی از جدیدترین پژوهش‌های انجام شده در سال ۲۰۲۱، محققین دریافتند که سلول‌های مزانشیمی مشتق از مغز استخوان، کبد چرب مرتبط با دیابت را از طریق تشکیل و تغییر شکل میتوکندری در موش، بهبود می‌بخشد (یوکون و همکاران^۱، ۲۰۲۱).

به طور کلی، محققین و پژوهشگران همواره به دنبال اتخاذ راه کارهای درمانی جدید و مناسب با کمترین عوارض برای درمان انواع بیماری‌ها از جمله بیماری کبد چرب هستند. با نگاهی به موارد ذکر شده و آثار مثبت ورزش و پیوند سلول بنیادی به صورت جداگانه در درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی، پژوهش حاضر قصد دارد به این سوال پاسخ دهد که آیا یک دوره تمرین هوازی فزاینده، بعد از تزریق سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان می‌تواند آثار مثبتی بر شاخص‌های التهابی بافت کبد در موش‌های مدل کبد چرب داشته باشد یا خیر؟ لذا با توجه به موارد مطروحه به نظر می‌رسد ترکیب این دو روش درمانی ذکر شده بتواند اثر مضاعف و بهتری در کنترل و درمان این بیماری داشته باشد. بنابراین برای بررسی این موضوع، انجام یک چنین پژوهشی ضروری به نظر می‌رسد.

روش شناسی پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که با کد اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1401.050 در کمیته ملی اخلاق زیست پزشکی تصویب شد. آزمودنی‌های پژوهش، ۳۶ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی 220 ± 20 گرم بودند که در قفس‌هایی از جنس پلی کربنات با ابعاد (۳۰×۱۵×۱۵ cm) در محیطی با دوره روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته با دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد و با دسترسی آزادانه و یکسان به آب و غذا در شرایط آزمایشگاهی به مدت ۱ هفته جهت سازگاری با محیط نگهداری شدند. ابتدا آزمودنی‌ها به دو گروه اصلی کنترل (۶ سر موش) و بیمار کبد چرب (۳۰ سر موش) تقسیم شدند. گروه کنترل به مدت شش هفته غذای استاندارد جوندگان مصرف کردند در حالی که حیوانات در گروه‌های بیمار در این مدت، از غذای پرچرب که شامل غذای پایه جوندگان با افزودن ۱۵٪ چربی حیوانی، ۴٪ کلسترول و ۱٪ اسیدکولیک بود، به منظور القای بیماری کبد چرب استفاده کردند (۱۱، ۱۰) (جدول ۱).

جدول ۱. ترکیبات رژیم غذایی استاندارد و پرچرب آزمودنی‌های پژوهش

گروه	رژیم استاندارد	رژیم پرچرب
متغیر	(درصد)	(درصد)
چربی	۱۲	۲۲
کربوهیدرات	۵۷	۵۰
پروتئین	۲۸	۲۴
سایر مواد	۳	۴

در پایان هفته ششم، برای تایید ایجاد بیماری کبد چرب، به طور تصادفی از دم ۳ سر موش خونگیری انجام شد و آنزیم‌های ALT و AST اندازه گیری و القای بیماری کبد چرب تایید شد. سپس حیوانات گروه بیمار به طور تصادفی به ۵ گروه سالین، کبد چرب، تمرین، سلول و تمرین + سلول تقسیم شدند.



برداشت، کشت و پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان

برای جداسازی سلول‌های بنیادی مغز استخوان، از موش‌های صحرایی نر ۸-۶ هفته ای نژاد ویستار استفاده شد. برای این منظور، پس از بیهوشی کامل، استخوان ران و درشت‌نی موش‌ها خارج شد. سپس مغز استخوان استخراج و در دور ۱۲۰۰ (rpm) به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. سلول‌های جدا شده در محیط کشت α -MEM (PAA, Pasching, Austria) حاوی FBS ده درصد و آنتی بیوتیک پنیسلین + استرپتومایسین یک درصد کشت داده شد. در مرحله بعد، پس از ۳ پاساژ مکرر، سلول‌های بنیادی مزانشیمی چسبیده به کف فلاسک با تریپسین جدا و با دور ۱۲۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ گردید. سپس سلول‌های بنیادی مزانشیمال با تکنیک ایمونوسیتوکمیستری با آنتی بادی CD71 و CD90 مورد تایید قرار گرفت. بعد از شستشو سلول‌ها با PBS و پیپتاژ کردن در محیط کشت با استفاده از لام نئوبار، حدود 10^5 سلول در ۲ میکرولیتر محیط برای هر موش از طریق سیاهرگ دمی تزریق گردید (۱۲).

برنامه تمرینی

موش‌های گروه تمرینی قبل از شروع برنامه تمرین اصلی، برای یک هفته، ۵ جلسه و هر جلسه به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر، برای آشنایی با نوارگردان، بر روی تردمیل دویدند. سپس ۸ هفته تمرین هوازی با شدت فزاینده انجام دادند. برنامه تمرین در هفته اول با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه و به مدت ۵ دقیقه شروع و هر هفته ۲-۱ متر بر دقیقه به سرعت و ۲-۱ دقیقه نیز به زمان افزوده شد به طوری که در در هفته پایانی، سرعت به ۲۸ متر بر دقیقه رسید (۱۱).

نحوه بافت برداری

پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها با ترکیب کتامین - زایلازین (۵۰-۳۰ میلی گرم کتامین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن + ۳-۵ میلی گرم زایلازین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش و بعد از شکافتن قفسه سینه، بافت کبد جدا و در داخل مخزن نیتروژن قرار داده شد و بعد از منجمد شدن داخل

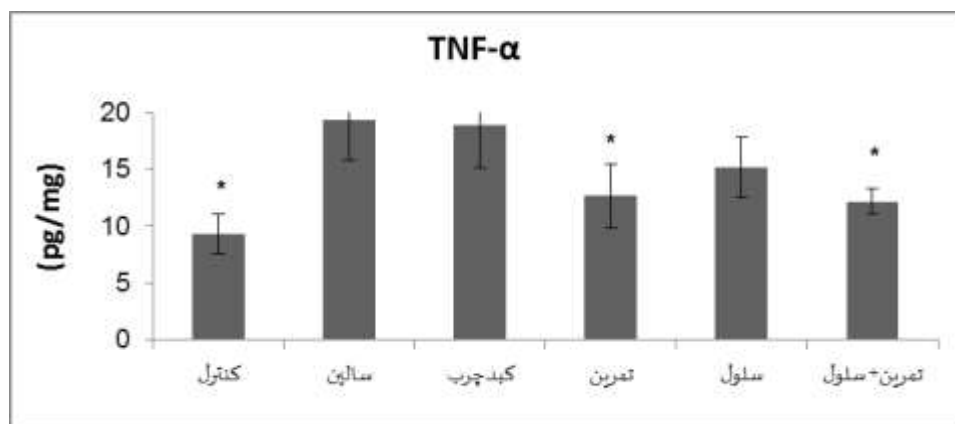
یخچال ۸۰- درجه نگهداری شد. سپس در آزمایشگاه بعد از هموژنیز و سانتریفیوژ، میزان غلظت شاخص- های پژوهش به وسیله کیت های آزمایشگاهی مربوطه اندازه گیری شد.

روش تجزیه و تحلیل داده ها

برای تجزیه و تحلیل آماری از آمار توصیفی و استنباطی استفاده شد. جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف و از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) برای بررسی تغییرات بین گروه ها استفاده گردید. در صورت وجود اختلاف معنی داری بین گروه ها، برای روشن نمودن محل اختلاف از آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری $P < 0/05$ استفاده گردید.

یافته ها

مقادیر $TNF-\alpha$ در گروه های تجربی تحت درمان کاهش یافت اما این کاهش تنها در گروه های تمرین ($P=0/005$) و تمرین + سلول ($P=0/004$) نسبت به گروه بیمار کبد چرب معنی دار بود. بیشترین کاهش نیز در گروه تمرین + سلول مشاهده شد (نمودار ۱).



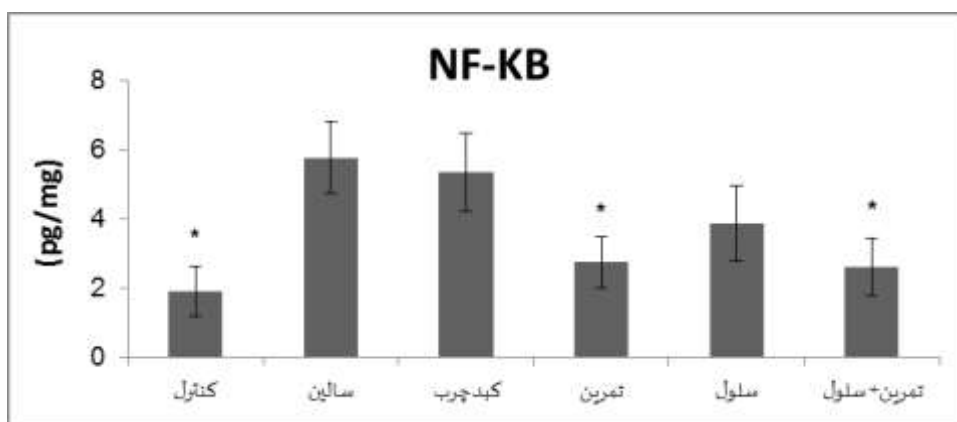
نمودار ۱. تغییرات $TNF-\alpha$ در گروه های پژوهش

*. نشانه اختلاف معنی داری با گروه کبد چرب



اثر هشت هفته تمرین هوازی بعد از تزریق سلول بنیادی مشتق از مغز
استخوان بر مقادیر $\text{TNF-}\alpha$ و NF-KB بافت کبد موش‌های مدل کبد
چرب غیر الکلی

سطوح NF-KB بافت کبد نیز در گروه‌های تجربی کاهش یافت که این کاهش فقط در گروه‌های تمرین
($P=0/004$) و تمرین + سلول ($P=0/002$) نسبت به گروه بیمار کبد چرب معنی دار بود. بیشترین کاهش نیز
در گروه تمرین + سلول مشاهده شد (نمودار ۲).



نمودار ۲. تغییرات NF-KB در گروه‌های پژوهش

*. نشانه اختلاف معنی داری با گروه کبد چرب

بحث و نتیجه گیری

یکی از شایع ترین علت بیماری مزمن کبدی، بیماری کبد چرب غیرالکلی است که شامل طیف وسیعی از شرایط است که با رسوب چربی در هپاتوسیت‌ها ارتباط دارد. با توجه به نتایج بسیاری از مطالعات، به طور گسترده پذیرفته شده است که تمرینات ورزشی آثار مفیدی بر عوارض کبد چرب دارد و یک روش درمانی مهم در درمان این بیماری محسوب می شود. تمرینات منظم ورزشی یکی از اجزاء کلیدی اصلاح سبک زندگی است که می تواند در پیشگیری یا کنترل بیماری کبد چرب موثر باشد. مطالعات به خوبی نشان دادند که ورزش سبب بهبود کنترل متابولیک می شود. این نتایج معمولاً در افراد مبتلا به کبد چرب گزارش شده است و لذا پیشنهاد می شود که ارتباط مناسبی بین از دست دادن چربی بدن و کنترل کبد چرب وجود دارد (۱۳). افراد مبتلا به کبد چرب با آمادگی قلبی تنفسی پایین در مقایسه با افرادی که درجه بالاتری از آمادگی

را دارند، بیشتر در معرض ریسک پیشرفت این بیماری قرار دارند، بنابراین ورزش باید به عنوان نقطه اتکاء اولیه پیشگیری و کنترل کبد چرب باشد (۱۴). از طرفی دیگر، سلول درمانی نیز در کنار پرداختن به تمرینات ورزشی و کنترل تغذیه، روش درمانی جدیدی است که در درمان بسیاری از بیماری‌های متابولیک از جمله بیماری کبد چرب استفاده می‌شود. نتایج این پژوهش که به بررسی این ۲ متغیر مستقل به صورت مجزا و به صورت ترکیبی در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی پرداخته است، آثار مثبت اعمال این متغیرها را مورد تایید قرار داده است.

مطالعات بسیار زیادی نشان دادند که کبدچرب با افزایش التهاب همراه می‌باشد (۱۵،۱۶) که در پژوهش حاضر هم مشاهده گردید که مقادیر $TNF-\alpha$ و $NF-KB$ در گروه بیمار کبد چرب نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی داری یافته است که بیانگر افزایش التهاب در بافت کبد می‌باشد. در خصوص اثربخشی هر یک از ۲ متغیر تمرین و تزریق سلول بنیادی بر این شاخص التهابی، نتایج نشان داد که هر یک از این متغیرها به تنهایی سبب کاهش شاخص‌های التهابی $TNF-\alpha$ و $NF-KB$ می‌شوند اما این کاهش تنها در گروه تمرین و تمرین + سلول نسبت به گروه بیمار معنی‌دار بود. بررسی نتایج در گروه ترکیبی نشان داد که مقادیر این دو شاخص در گروه تمرین + سلول، نسبت به گروه بیمار کبد چرب کاهش معنی‌داری داشت که این کاهش نسبت به ۲ گروه تمرین و سلول به تنهایی، بیشتر و محسوس‌تر بود. در واقع، مهمترین یافته این پژوهش که با مقایسه گروه‌های تحت درمان با گروه بیمار می‌توان به آن دریافت این است که اثربخشی انجام تمرین پس از پیوند سلول بنیادی مشتق از مغز استخوان، به دلیل اثر هم افزایی، بیشتر از اعمال هر یک از این متغیرها به طور جداگانه است که با مقایسه جداگانه شاخص‌های اندازه‌گیری شده در گروه‌های تحت درمان، نقش هر یک از روش‌های درمانی متفاوت می‌باشد.

در سال‌های اخیر، گزارشات متعددی اذعان داشتند که استفاده از سلول‌های بنیادی می‌تواند منفعت‌های درمانی در آسیب‌های مغزی و ایسکمی مغزی و بیماری‌های متابولیک داشته باشد (۱۷). کاپیتلی و همکاران (۲۰۱۴) اذعان داشتند که می‌توان از سلول‌های بنیادی به منظور جایگزینی سلول‌های عصبی مرده، بازسازی



انتقال دهنده‌های عصبی و جریان‌های عصبی و فراهم کردن آثار نروترופیک برای این سلول‌ها استفاده کرد (۱۷).

به نظر می‌رسد پیوند این سلول‌ها می‌تواند به عنوان یکی از استراتژی‌های درمانی جدید برای درمان بیماری‌های متابولیک مورد توجه قرار گیرد. محققین بیان کرده‌اند که احتمالاً سلول‌های بنیادی تزریق شده تحت تأثیر محیط اطرافشان، فاکتورهای رشد (از جمله VEGF ، BDNF و NGF) و سایتوکین‌ها را ترشح می‌کنند که با مکانیسم‌های اتوکرین و یا پاراکرین بر خود و سلول‌های میزبان اثر گذاشته، نه تنها میزان بقاء و تمایز سلولی را افزایش می‌دهند، بلکه منجر به عصب‌دهی مجدد و برقراری ارتباط عصبی نیز می‌شوند (۱۸). مبانی نظری بیان می‌کنند که فاکتورهای نروترופیک ترشح شده از سلول‌های بنیادی پیوندی باعث می‌شوند که یا خود این سلول‌ها به سلول‌های عصبی تمایز یابند و جایگزین سلول‌های آسیب دیده شوند و یا سلول‌های اطراف تحت تأثیر این فاکتورها به سلول‌های عصبی تمایز یابند (۱۹،۲۰).

نقش تمرین هوازی در کاهش التهاب کاملاً روشن می‌باشد. پژوهشگران در سال ۲۰۱۹ نقش ورزش را بر روی موش‌های صحرایی دیابتیک مورد ارزیابی قرار داده و نشان دادند که تمرین هوازی می‌تواند سبب کاهش سطوح شاخص‌های التهابی مانند $\text{TNF-}\alpha$ و $\text{IL-1}\beta$ گردد که همسو با نتایج پژوهش حاضر می‌باشد (۲۱). بدین ترتیب فعالیت بدنی منظم می‌تواند با کاهش عوامل التهاب‌زا و بهبود سطوح فاکتورهای رشدی، باعث محافظت از مغز در مقابل آسیب ناشی از التهاب شود (۲۲). در پژوهشی دیگر نوروزپور و همکاران (۱۴۰۱) اثر تمرین ترکیبی بر غلظت سرمی سایتوکاین‌های التهابی و عوامل مرتبط با اختلال متابولیک در زنان سالمند مبتلا به کبد چرب را مورد پژوهش قرار دادند. این محققین نتیجه گرفتند که تمرین ترکیبی می‌تواند سبب بهبود سطح سایتوکاین‌های التهابی و کاهش عوامل خطر متابولیکی مرتبط با بیماری کبد چرب غیرالکلی شود و با افزایش آثار ضد التهابی نقش موثری در سلامتی سالمندان ایفا می‌کند (۱).

گزارشات متعددی اذعان کردند که استفاده از سلول‌های بنیادی می‌تواند منفعت‌های درمانی متعددی داشته باشد (۱۷). در پژوهشی دیگر، پورحیدر و همکاران نشان دادند که سلول‌های بنیادی از طریق ترشح

فاکتورهای نوروتروفیک^۱ و نیز افزایش نورونزیریس^۲ سبب بقای نورون‌ها شده و از این طریق موجب بهبود عملکردی در ضایعات مختلف سیستم مغزی می‌شوند (۲۳). محققین نشان دادند میزان سیتوکین پیش التهابی $TNF-\alpha$ ، ۲۴ و ۷۲ ساعت بعد از آسیب مغزی بطور معنی‌داری در گروهی که سلول‌های بنیادی مزانشیمال را دریافت کرده بودند، کاهش یافته بود (۲۴)، که هم راستا با نتایج پژوهش حاضر می‌باشد. در واقع سلول‌های بنیادی مزانشیمال، با القاء تولرانس محیطی و مهاجرت به بافت‌های آسیب دیده، آزادسازی سیتوکین‌های پیش التهابی را مهار می‌کنند که احتمالاً از طریق افزایش بیان $TSG-6$ ایجاد می‌گردد. $TSG-6$ ممکن است به نوبه خود با سرکوب مسیر سیگنالینگ $NF-KB$ باعث کاهش تولید سیتوکین‌های پیش التهابی گردد (۲۴). لذا به نظر می‌رسد پیوند این سلول‌ها می‌تواند به عنوان یکی از استراتژی‌های درمانی جدید برای درمان بیماری‌های نورودژنراتیو از جمله بیماری آلزایمر، پارکینسون و نروپاتی‌های دیابتی و کبد چرب مورد توجه قرار گیرد. یکی دیگر از مکانیزم‌های پیشنهاد شده در زمینه اثر سلول‌های بنیادی می‌تواند اثر این سلول‌ها بر ترشح فاکتورهای نوروتروفیک ($NT-3$ ، $BDNF$ ، NGF و $NT-4$) و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی ($VEGF$) و متعاقب آن افزایش نورونز و آنژیوژنز در بافت عصبی مخصوصاً مغز باشد، که سبب بقای نرون‌ها شده و از این طریق موجب بهبود عملکردی در ضایعات مختلف سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌شود (۲۳، ۱۲).

به طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد که انجام هشت هفته تمرین هوازی فزاینده بعد از تزریق سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان سبب کاهش شاخص التهابی $TNF-\alpha$ و $NF-KB$ در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی گردید. بنابراین به نظر می‌رسد این روش می‌تواند سبب بهبود وضعیت کبدی شده و به عنوان یک راهکار درمانی مورد توجه قرار گیرد.

تعارض منافع

نویسندگان در انجام این پژوهش هیچگونه تعارض منافع نداشتند.

1. Neurotrophic factors
2. Neurogenesis
3. Tumor necrosis factor- inducible gene 6 protein



Bina Kumari Mehta, Kaushal Kumar Singh, Sugato Banerjee. Effect of exercise on type 2 diabetes-associated cognitive impairment in rats. *International Journal of Neuroscience* 2019; 129(3): 252-263.

Capitelli CS, Lopes CS, Alves AC, Barbiero J, Oliveira LF, Silva V, Vital M. Opposite Effects of Bone Marrow-Derived Cells Transplantation in MPTP-rat Model of Parkinson's Disease: A Comparison Study of Mononuclear and Mesenchymal Stem Cells. *Int J Med Sci* 2014; 11(10): 1049-106.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine E J, Diehel M A, Brunt M E, Cusi K, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology 2012 by the AGA Institute. *Am J Gastroenterol* 2012. (142):1592–609.

Cotman CW, Berchtold NC, Christie L. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in neurosciences* 2007; 30(9): 464-472.

Efati M, Khorrami M, Zarei Mahmudabadi A, Raouf Sarshoori J. Induction of an animal model of non-alcoholic fatty liver disease using a formulated high-fat diet. *J Babol Univ Med Sci* 2017;18(11):57-62 (Persian).

Farzanegi P, Dana A, Ebrahimpour Z, Asadi M, Azarbayjani MA. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. *European Journal of Sport Science* 2019; 19 (7): 994-1003.

Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z, Naghizadeh M, Salehi Gh. Effects of resveratrol, exercises and their combination on Farnesoid X receptor, Liver X receptor and Sirtuin 1 gene expression and apoptosis in the liver of elderly rats with nonalcoholic fatty liver. *Peer*



J 2018; 6:5522: 1-15.

Hashemvarzi SA, Heidarianpour A, Fallah Mohammadi Z, Pourghasem M. Synergistic Effects of Aerobic Exercise after Bone Marrow Stem Cell Transplantation on Recovery of Dopaminergic Neurons and Angiogenesis Markers of Parkinsonian Rats. International Journal of Applied Exercise Physiology, 2016, 1 (5):69-80.

Kate Hallsworth, Christian Thoma, Sarah Moore, Thomas Ploetz, Quentin M Anstee, Roy Taylor, Christopher P Day, Michael I Trenell. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with higher levels of objectively measured sedentary behavior and lower levels of physical activity than matched healthy controls. Frontline Gastroenterology 2015; 6:44–51.

Kang R, Zhou Y, Tan S, Zhou G, Aagaard L, Xie L, Bünger C, Bolund L, Luo Y. Mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells retain adequate osteogenesis and chondrogenicity but less adipogenicity. Stem Cell Research & Therapy (2015) 6:144. 1-14.

Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. Cell 2021;184(10):2537–64.

Muaz Belviranli, Nilsel Okudan, Serkan Revan, Serdar Balci, and Hakki Gokbel. Repeated Supramaximal Exercise-Induced Oxidative Stress: Effect of β -Alanine Plus Creatine Supplementation. Asian J Sports Med. 2016; 7(1): e26843.

Norouzpour M, Marandi M, Ghanbarzadeh M, Zare Mayavan A. The effect of combined training on serum concentrations of inflammatory cytokines and factors associated with metabolic syndrome in elderly women with fatty liver. Journal of Sport and Exercise Physiology 2022;15(2):64-75 (Persian).



Nabizadeh Haghighi A, Shabani R. Comparing effects of medication therapy and exercise training with diet on liver enzymes levels and liver sonography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Journal of University of Medical Sciences* 2016; 5(4):488-500.

Pafili K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab* 2021;50:101122.

Polgar S, Karimi L, Buultjens M, Morris M, Busse M. Assessing the Efficacy of Cell Transplantation for Parkinson's Disease: A Patient-Centered Approach. *Journal of Parkinson's Disease*, 2018; 8(3): 375-383.

Pourheydar B , Shahi M, Farjah GH, Javanmard M, Karimipour M, Atabaki F. Evaluation of apoptosis in hippocampal cells of rat following intravenous injection of bone marrow stromal cells in ischemia-reperfusion model. *Studies in Medical Sciences* 2014, 25(7): 586-597.

Shahriari Felordi M, Torabi Sh, Shokoohian B, Farzaneh Z, Mohamadnejad M, Malekzadeh R, Baharvand H, Vosough M. Novel Cell-Based Therapies in Hepatic Disorders. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2020; 30(185): 184-208 (Persian).

Shamsoddini A, Sobhani V, Ghamar Chehreh ME, Alavian SM, Zaree A. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Training on Liver Enzymes and Hepatic Fat in Iranian Men With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat Mon* 2015; 15(10):e31434.

Shira Zelber-Sagi, Justyna Godos and Federico Salomone. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2016; 9(3) 392–407.

Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology*. 2015;4:180-3.



Wahl P, Brixius K, Bloch W. Exercise-induced stem cell activation and its implication for cardiovascular and skeletal muscle regeneration. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies* 2008; 17(2): 91-99.

Youkun Bi, Xuejun Guo, Mengqi Zhang, Keqi Zhu, Chentao Sh, Baoqi Fan, Yanyun Wu, Zhiguang Yang and Guangju Ji. Bone marrow derived-mesenchymal stem cell improves diabetes-associated fatty liver via mitochondria transformation in mice. *Stem Cell Research & Therapy* (2021): 12:602.

Zhong Z, Chen A, Fa Z, Ding Z, Xiao L, Wu G, Wang Q, Zhang R. Bone marrow mesenchymal stem cells upregulate PI3K/AKT pathway and down-regulate NF- κ B pathway by secreting glial\ cell-derived neurotrophic factors to regulate microglial polarization and alleviate deafferentation pain in rat. *Neurobiology of Disease* 2020; (143): 1-17