تأثیر یک دوره تمرین هوازی و سلول های بنیادی مزانشیمی بر شاخص های التهابی در موش های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

ساناز میراسماعیلی[۱]، عبدالرضا جعفری چاشمی *[۲]، عبدالله هاشم ورزی[۳]

۱ دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

۲ استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران (* نویسنده مسئول)

۳ استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

***نویسنده مسئول: دکتر عبدالرضا جعفری چاشمی؛ گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری.**

تلفن همراه: ۰۹۱۲۲۸۵۵۸۰۵ ایمیل: abdolreza.jafarichashmi@iau.ac.ir

The effect of a period of aerobic exercise and mesenchymal stem cells on inflammatory markers in rats with polycystic ovary syndrome

Sanaz miresmaeeli[1], Abdolreza Jafari Chashmi *[2], Seyed Abdollah Hashemvarzi [3]

[1] PhD Student in Sport Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

[2] Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

[3] Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

*Corresponding Authors:
Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
Dr Abdolreza Jafari Chashmi; Mobile: 09122855805, email: abdolreza.jafarichashmi@giau.ac.ir

عنوان کوتاه : تاثیر تمرین و سلول بنیادی بر سندرم تخمدان پلی کیستیک

چکیده

مقدمه و هدف: هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر تمرینات هوازی و سلول های بنیادی بر شاخص های التهابی در موش های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی ۳۰ سر موش های صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار ۸-۶ هفته‌ای پس از القای PCOS به ۶ گروه (۱) کنترل سالم (۲) کنترل- بیمار (۳) بیمار- سالین، (۴)تمرین هوازی-بیمار (۵) سلول بنیادی- بیمار (۶) تمرین هوازی- سلول بنیادی-بیمار تقسیم شدند. روش القاء PCOS به میزان ۴ میلی گرم استرادیول والرات حل شده در ۰.۲ میلی گرم روغن کنجد (*IM*)، در ناحیه ران تزریق شد. گروه‌های تمرین هوازی به مدت هشت هفته و هفته ای ۵ جلسه تمرینات موردنظر را انجام دادند. با استفاده از سرنگ انسولینی سلول بنیادی به موش های بیمار تزریق شد. سطوح IL-6 و TNF-α با استفاده از کیت و به روش الایزا انحام شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه در سطح معنی‌داری $p< ۰/۰۵$ انجام شد.

نتایج: یافته های تحقیق نشان داد که سطوح IL-6 و TNF-α در موش های بیمار در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معناداری داشت($P<۰/۰۰۱$ ، $P<۰/۰۰۱$). تمرینات هوازی و تزریق سلول بنیادی موجب کاهش معنادار در سطوح IL-6 و TNF-α در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل بیمار شدند($P<۰/۰۰۱$، $P<۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: تمرینات هوازی منظم و استفاده از سلول های بنیادی به عنوان مداخلات ضد التهابی احتمال دارد بتواند از طریق افزایش سایتوکاین های ضدالتهابی موجب کاهش سطوح فاکتورهای التهابی TNF-αو IL-6 شود.

کلمات کلیدی: تمرینات هوازی ، سلول بنیادی، التهاب، سندرم تخمدان پلی کیستیک.

Abstract

Background and Objective: The aim of the present study was to investigate the effect of aerobic exercise and stem cells on inflammatory markers in rats with polycystic ovary syndrome.

Materials and Methods: In this experimental study, 30 adults female Wistar rats, 6-8 weeks old with a mean weight of 210 ± 14 kg, were divided into 6 groups after induction of PCOS: (1) healthy control (2) control-patient (3) patient-saline, (4) aerobic exercise-patient (5) stem cell-patient (6) aerobic exercise-stem cell-patient. Hormonal induction method: 4 mg of estradiol valerate dissolved in 0.2 mg of sesame oil (IM) was injected into the thigh. Aerobic exercise groups performed 5 sessions of the desired exercises for eight weeks. Using an insulin syringe, about 1.5×106 extracted stem cells were injected into the tail vein of the patient mice. IL-6 and TNF-α levels were determined using a kit and ELISA method. Data analysis was performed using one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test at a significance level of $p<0.05$.

Results: The findings of the study showed that IL-6 and TNF-α levels in the patient mice were significantly increased compared to the healthy control group ($P<0.001$, $P<0.001$). Aerobic exercise and stem cell therapy significantly reduced IL-6 and TNF-α levels in the exercise group compared to the control group ($P<0.001$, $P<0.001$).

Conclusion: Regular aerobic exercise and the use of stem cells as anti-inflammatory interventions may be able to reduce the levels of inflammatory factors TNF-α and IL-6 by increasing anti-inflammatory cytokines.

Keywords: Aerobic exercise, stem cells, inflammation, polycystic ovary syndrome.

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، شایع ترین بیماری در ایجاد عدم تعادل هورمونی و اختلال در عملکرد غدد درون ریزاست که حدود ۱۰٪ از زنان در دوران باروری را درگیر می کند و درصد بالایی از مبتلایان با مشکلاتی از قبیل ناباروری و یا کاهش توان باروری همراه است(۱). تحقیقات نشان داده اند که این بیماری از طریق کاهش بلوغ فولیکول ها، کاهش تخمک گذاری و افزایش سطح آندروژن ها در گردش خون، سبب اختلال در محور هیپوفیزز-گناد و اختلال در عملکرد تخمدان می شود و در نهایت موجب ناباروری می شود(۲). نقش عوامل محیطی از جمله تغییرات وزن و غلظت هورمون های در گردش و سن بروز بیماری مشخص نیست(۳). از علائم مهم این بیماری می توان به رشد غیرطبیعی مو در صورت، سیکل های قاعدگی نامنظم، افزایش وزن، افزایش آندروژن، عملکرد تخمدان، کاهش استروژن و افزایش تستوسترون، عدم تخمک گذاری، تخمدان های چند کیستی، افزایش سطوح نشانگرهای التهابی، افزایش گونه های فعال اکسیژن و بسیاری از عوامل دیگر نام برد(۴). در سال های اخیر تحقیقاتی که به نقش ویژه و حیاتی التهاب در سندرم تخمدان پلی کسیستیک متمرکز شده اند رو به افزایش است. التهاب به عنوان بخشی از سیستم ایمنی بدن میزبان شناخته می شود که به طور پایه نوعی پاسخ محافظتی در برابر ایسکمی بافتی، آسیب بافتی، پاسخ های خودایمنی و ترکیبات عفونی است(۵). تعداد التهاب موضعی روند تخمک گذاری تخمدان را تحت یا تشدید تأثیر خویش قرار داده و التهاب سیستمیک را القاء می کند. چنین به نظر می آید که التهاب سیستمیک زمینه ساز سندرم تخمدان پلی کیستیک است و با چاقی، مقاومت به انسولین و افزایش آندروژن در تعامل بوده که منجر به ایجاد این سندرم می شود. عنوان شده که غلظت های چشم گیر سلول های التهابی در خون محیطی بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک افزایش می یابند(۶). طبق مطالعات انجام شده افزایش میزان سایتوکاین های نظیر فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α)، اینترلوکین ۶ (IL-6) و اینترلوکین ۱ بتا (IL-1β) نشان دهنده التهاب سیستمیک و موضعی بدن می باشد. همچنین شواهدی مبنی بر رابطه مستقیم و نزدیک بین التهاب سیستمیک و موضعی با تخمدان پلی کیستیک وجود دارد(۶). تحقیقات نشان داده اند که عدم تعادل میان تولید رادیکال های آزاد و سیستم دفاع آنتی اکسیدانی موجب آسیب اجزای سلولی مانند پروتئین ها، لیپیدها، اسیدهای نوکلئیک و کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی داخل سلولی می شود. همچنین استرس اکسیداتیو و التهاب در افزایش تولید اندورژن ها، اختلال در مراحل تکوین فولیکول های تخمدانی و آسیب بافت تخمدان در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک موثر است(۷). این اطلاعات نشان می دهد که احتمالا فرآیند التهاب نقش مهمی در پاتوژنز مقاومت به انسولین و سندرم پلی کیستیک ایفا می کند(۶). برای درمان این بیماری اغلب دارودرمانی توصیه می شود و درمان های غیردارویی برای این گروه شامل محدودیت های رژیمی و فعالیت بدنی می باشد. اهمیت انجام فعالیت های ورزشی در سلامت و بهداشت جسم وروان جامعه کاملا آشکار و به عنوان جزء جداناپذیری از زندگی افراد شناخته شده است(۸). فعالیت های بدنی چربی بدن را که محل ذخیره استروژن ها و تولید هورمون های استروئیدی است کاهش می دهد(۷). محققان نشان دادند که ورزش با شدت متوسط می تواند یک روش سالم و طبیعی برای درمان مبتلایان به این بیماری باشد. تمرینات ورزشی موجب بهبود آمادگی بدنی، ترکیب بدنی، انسولین ناشتا، مقاومت به انسولین، چرخه قاعدگی و تخمک گذاری می شود(۸). جعفری و تقیان (۲۰۲۰) در پژوهشی به بررسی تأثیر تمرینات هوازی بر نشانگرهای بیوشیمیایی و التهابی زنان جوان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک پرداختند. یافته های مطالعه حاضر نشان داد که ورزش هوازی در مدیریت PCOS مفید است. بنابراین، انجام تمرینات هوازی به عنوان روشی مناسب برای کنترل PCOS و کاهش اثرات نامطلوب آن توصیه می شود(۹). از طرفی در سال های اخیر، استفاده از انواع سلول بنیادی در درمان PCOS به طور چشمگیر مورد استفاده قرارگرفته است. سلول های بنیادی مزانشیمی با منابع گسترده تر، مسائل اخلاقی کمتر و ایمنی زایی پایین بهترین جایگزین سلولی برای درمان های

مبتنی بر سلول های بنیادی در نظر گرفته می شوند. سلول های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به طور ذاتی به سمت بافت‌های آسیب دیده مهاجرت کنند و مولکول‌های مختلف زیست فعال مانند اگزوزوم‌ها را ترشح کنند تا با محموله ای که دارای اثرات رگ زایی، ضد آپوپتوز، ضد فیبروتیک، ضد التهابی و سرکوب کننده سیستم ایمنی است به بافت آسیب دیده کمک کنند(۱۰). سلول های بنیادی مزانشیمال باعث کاهش اختلال عملکرد تخمدان در موش های PCOs می شود. تزریق دمی و داخل تخمدانی -MSC BM باعث بهبود در روند فولیکولوژنزیس می گردد. سلول های بنیادی MSC-EV ، باعث بهبود روند باروری شده و فولیکولوژنز را افزایش می دهند. محققان دریافتند که فاکتورهای مشتق شده از MSC فعالیت ژن‌هایی را که به تولید بیش از حد هورمون‌های آندروژن کمک می‌کنند، کاهش می‌دهند. مطالعات گزارش کرده اند که سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند در محل آسیب یا التهاب با جایگزینی سلولی موجب ترمیم بافت شوند و با ترشح سایتوکاین ها در تنظیم پاسخ ایمنی شرکت کنند(۲). IL-6 و TNF-α همگی عوامل پیش التهابی هستند که می توانند سلول های ایمنی از جمله نوتروفیل ها و لنفوسیت ها را فعال کنند و در التهاب بدن شرکت کنند(۶). پیوند این سلول ها می تواند بیان فاکتورهای پیش التهابی را مهار کند و بیان فاکتور ضدالتهابی را در بافت تخمدان و رحم افزایش دهد. در موش های سنددرم تخمدان پلی کیستیک القا شده با DHEA نشان داده شد که این سلول ها می توانند حالت پیش التهابی را به حالت ضدالتهابی تغییر دهند و تغییرات پلاتولوژیک عملکرد بافت تخمدان و رحم را در موش های با سندرم تخمدان پلی کیسیتیک کاهش دهند(۵). با توجه به نقش مهم سلول های بنیادی و همچنین اثرات تعدیل کننده ایمنی و عملکردهای تنظیم کننده هورمونی تمرینات ورزشی، هدف از این مطالعه بررسی اثر یک دوره تمرین هوازی و تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی بر شاخص های التهابی در موش های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بود.

مواد و روش ها

جامعه و نمونه آماری

در این مطالعه تجربی ۳۰ سر موش های صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار ۸-۶ هفته‌ای با میانگین وزنی ۱۴ ± ۲۱۰ از انستیتو پاستور تهیه و به آزمایشگاه منتقل شدند. حجم نمونه مطالعه حاضر بر اساس نتایج تحقیقات پیشین، در سطح معنی‌داری ۵ درصد (خطای نوع اول) و توان آماری ۹۵٪ (خطای نوع دوم) و با استفاده از نرم افزار Medcalc 18.2.1 (۵ سر در هر گروه) تعیین شد. حیوانات مورد آزمایش در قفس‌های پلی‌کربنات در دمای محیط ۱/۴±۲۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۴±۵۵/۶ درصد نگه‌داری شدند. این پژوهش پس از تصویب در کمیته اخلاق در پژوهشی های زیست پزشکی با کد IR.IAU.SARI.REC.1404.119 انجام شد. بعد از القای PCOS، موش های بیمار به ۵ گروه شامل بیمار، بیمار سالین، بیمار+ سلول بنیادی، بیمار + تمرین هوازی، بیمار+سلول بنیادی+ تمرین هوازی قرار گرفتند.

محیط پژوهش و تغذیه آزمودنی ها

موش ها به تعداد ۴ عدد در هر قفس از جنس پلی کربنات (۳۰ × ۱۵ ×۱۵سانتی متر)، در یک شرایط کنترل شده (دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتیگراد، رطوبت ۵ ± ۵۰ درصد، و یک سیکل شب و روز ۱۲:۱۲) و آب مورد نیاز در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند.

القاء سندرم تخمدان پلی کیستیک

برای القاء سندرم تخمدان پلی کیستیک روش های هورمونی و غیرهورمونی متنوعی وجود از جمله هورمون تستوسترون، استرادیرول والرات، دهیدرواپی اندرسترون، ادرنوکورتیکوتروپین و استفاده از نور طولانی مدت وجود دارد. در پژوهش حاضر از روش القاء هورمونی با استرادیول والرات استفاده شد.میزان ۴ میلی گرم استرادیول والرات حل شده در ۰.۲ میلی گرم روغن کنجد (*IM*)، در ناحیه ران تزریق شد(۱۱).

پروتکل تمرین

قبل از شروع تمرین اصلی ورزشی، موشها در گروه تمرین به منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط تردمیل، در یک هفته طی ۵ جلسه، به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰-۸ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. برنامه تمرین هوازی به این صورت است که هفته اول با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه برای مدت زمان پنج دقیقه موش شروع به دویدن روی تردمیل خواهند کرد. سپس هر هفته با افزایش سرعت ۱ تا ۲ متر بر دقیقه به مدت ۱ تا ۲ دقیقه بر زمان دویدن افزده می شود. به طوری که در هفته چهارم سرعت به ۲۰ متر بر دقیقه و زمان دویدن به ۱۳ تا ۱۴ دقیقه خواهد رسید و در هفته هشتم سرعت دویدن به ۲۸ تا ۲۹ متر بر دقیقه و مدت زمان ۲۱ تا ۲۲ خواهد بود. تعداد جلسات تمرین هوازی پنج مرتبه در هر هفته انجام خواهد شد (۹).

سلول های بنیادی

در تحقیق حاضر سلول های بنیادی بعد از تعیین هویت جهت تزریق به مدل حیوانی آماده شده و پس از القای بیهوشی با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی گرم در کیلوگرم و زایلازین ۲ درصد با دوز ۱۰ میلی گرم در کیلوگرم، دم موش را به مدت یک دقیقه در آب گرم نگهداشته تا عروق دم متسع شوند و بدین سان سیاهرگ دمی نمایان خواهد شد. سپس به کمک سرنگ انسولینی بعد از شستشو سلول ها با *PBS* و پیپتاژ کردن در محیط کشت، با استفاده از لام نئوبار، حدود ۱/۵×۱۰۶ عدد سلول بنیادی استخراج شده از بافت چربی انسانی به سیاهرگ دم موش های بیمار تزریق شد(۱۲).

نمونه گیری و اندازه گیری متغیرهای تحقیق

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه‌ی تمرین و بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، نمونه گیری خونی از گروه‌های کنترل و تجربی انجام شد. برای جمع‌آوری نمونه‌ها، ابتدا حیوان با ترکیبی از داروی کتامین[۱] (۳۰-۵۰ mg/kg) و زایلازین[۲] (۳-۵ mg/kg) به صورت تزریق داخل صفاقی (IP) بی‌هوش شدند. سپس قفسه سینه حیوان شکافته شد و خون گیری مستقیماً از قلب موش به عمل آمد. خون سریعاً در لوله‌های حاوی اتیلن دی آمین تترا استیک اسید (EDTA) ریخته شد. سپس نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و سرم در داخل میکروتیوپ‌های برچسب‌دار ریخته و تا روز آزمایش در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد منجمد شدند. سطوح IL-6 و TNF-α با استفاده از کیت و به روش الایزا اندازه گیری شد.

---

۱. Ketamine

۲. Xylazine

تجزیه و تحلیل آماری

توصیف کمی داده ها با استفاده از شاخص های پراکندگی مرکزی از قبیل میانگین و انحراف استاندارد انجام شد. جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون شاپیروویلک و بررسی تجانس واریانس ها از آزمون لون استفاده شد. هم چنین برای بررسی تغییرات معنی داری هریک از متغیرهای تحقیق، بین گروه های مختلف، از روش آنالیز واریانس یک طرفه و در صورت مشاهده تفاوت معنی دار آماری از آزمون تعقیبی توکی در برنامه ANOVA جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. سطح معنی داری برای تمام محاسبات p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد.

یافته های تحقیق

میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش در جدول ۲ نشان داده شده است. در خصوص سطح TNF-α بیشترین سطح آن متعلق به گروه کنترل بیمار و کمترین آن مربوط به تمرین + سلول بود. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تغییرات سطح TNF-α در گروه های پژوهش تفاوت معناداری دارد(F=۸/۲۰۴ و P<۰/۰۰۱). استفاده از آزمون تعقیبی نشان داد سطح TNF-α در گروه کنترل بیمار نسبت به گروه سالم به‌طور معناداری افزایش یافت (P<۰/۰۰۱). همچنین سطح TNF-α در گروه های سلول بنیادی-بیمار(P=۰/۰۳۸) و سلول+تمرین(P=۰/۰۲۶) در مقایسه با گروه کنترل بیمار به طور معناداری کاهش یافت. بیشترین سطح IL-6 متعلق به گروه کنترل بیمار و کمترین آن مربوط به تمرین + سلول بود. همچنین نتایج نشان داد بین گروه‌های پژوهش تفاوت معناداری در مورد سطح IL-6 وجود دارد (F=۱۲/۵۸ و P<۰/۰۰۱). استفاده از آزمون تعقیبی نشان داد سطح IL-6 در گروه کنترل بیمار نسبت به گروه سالم به‌طور معناداری افزایش یافت (P<۰/۰۰۱). همچنین سطح IL-6 در گروه های سلول بنیادی-بیمار(P=۰/۰۲۱) و سلول+تمرین(P<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل بیمار به طور معناداری کاهش یافت.

جدول ۲. نتایج توصیفی متغیرهای پژوهش به‌صورت میانگین و انحراف معیار

گروه/متغیر	کنترل سالم	کنترل بیمار	بیمار سالین	بیمار سلول	بیمار تمرین	بیمار سلول+تمرین
TNF-α	۲۴/۳۲ ± ۱/۳۲	۲۷/۴۷ ± ۱/۳۴	۲۷/۵۹ ± ۰/۹۲	۲۵/۴۷ ± ۱/۱۷	۲۶/۰۵ ± ۰/۸۹	۲۵/۳۷ ± ۰/۸
IL-6	۱۱/۴۶ ± ۱/۱۷	۱۳/۷۹ ± ۰/۶۶	۱۳/۷۸ ± ۰/۶۵	۱۲/۴۷ ± ۰/۲۱	۱۲/۸۹ ± ۰/۵	۱۱/۸۷ ± ۰/۴

جدول ۳. تغییرات سطح TNF-α در گروه های مختلف تحقیق

منابع تغییر	مجموع مربعات SS	درجات آزادی DF	میانگین مربعات	ارزش F	ارزش P	اندازه اثر
بین گروهی	۴۹/۱۴۳	۵	۹/۸۲۹	۸/۲۰۴	⁎<۰/۰۰۱	**۰/۵۷۸**
درون گروهی	۳۵/۹۴	۳۰	۱/۱۹۸			
جمع کل	**۵۳/۰۸۳**	**۳۵**				

جدول ۴. تغییرات سطح IL-6 در گروه های مختلف تحقیق

منابع تغییر	مجموع مربعات SS	درجات آزادی DF	میانگین مربعات	ارزش F	ارزش P	اندازه اثر
بین گروهی	۲۷/۹۸۸	۵	۵/۵۹۸	۱۲/۵۸۰	⁎<۰/۰۰۱	**۰/۶۷۷**
درون گروهی	۱۳/۳۴۹	۳۰	۰/۴۴۵			
جمع کل	**۴۱/۳۳۷**	**۳۵**				

نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سطوح TNF-αو IL-6 در گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معناداری داشت. وضعیت التهابی مزمن در بیماری سندرم تخمدان پلی کیستیک مشاهده شده است و اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز تومور آلفا از عوامل التهابی هستند که مطالعات مختلف از افزایش سطوح آنها در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک گزارش کردند(۱۲). نشانگرهای التهابی در بیماران PCOS افزایش می‌یابد، که نشان می‌دهد احتمال دارد التهاب مشاهده شده در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، به دلیل چاقی و سطوح بالای آندروژن ایجاد شود(۱۳). طیف وسیعی از عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد PCOS نقش دارند . این بیماری با دو علامت اصلی تجمع غیرطبیعی چربی و مقاومت به انسولین مشخص می شود. بافت چربی احشایی سایتوکین های التهابی را آزاد می کند که بر عملکرد فولیکول تخمدان تأثیر می گذارد(۱۴). علاوه بر این، ارتباط مستقیمی بین التهاب با درجه پایین، سطح بالای آندروژن و PCOS وجود دارد که منجر به تجمع چربی بیشتر می شود(۱۵) . سطوح بالای بیومارکرهای التهابی، مانند فاکتور نکروز تومور-(TNF-α) α و اینترلوکین-۶ (IL-6)، با مقاومت به انسولین در بیماری سندرم تخمدان پلی کیستیک مرتبط هستند.. علاوه بر این، سایر محققان دریافتند که به دلیل چاقی در بیماران PCOS، افزایش سطح لپتین در گردش (LP) در بدن منجر به مقاومت به لپتین می شود که می تواند به طور قابل توجهی التهاب مزمن با درجه پایین را افزایش دهد(۱۶). همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سطوح TNF-αو IL-6 در گروه تمرینات هوازی در مقایسه با گروه بیمار کاهش معناداری داشته است. جعفری و تقیان (۲۰۲۰) نشان دادند که تمرین هوازی در مدیریت PCOS مفید است و می تواند به عنوان یک استراتژی موثر برای کنترل PCOS و کاهش اثرات نامطلوب التهابی و بیوشیمیایی توصیه شود و به کاهش شرایط التهابی در زنان مبتلا به PCOS کمک کند(۹). Palmefors و همکاران نشان دادند که فعالیت بدنی می تواند موجب کاهش سایتوکین های التهابی به ویژه TNF-α و تا حدی IL6 شود که با نتایج پژوهش حاضر همسو می باشد(۱۷). در پژوهش کوستا و همکاران تاثیر تمرینات هوازی بر سطوح TNF- α و IL-6 مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که تغییری در سطوح IL-6 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد که با نتایج تحقیق حاضر ناهمسو می باشد(۱۸). شاید علت تناقض نتایج تحقیق کوستا و همکاران با پژوهش حاضر به آزمودنی های تحقیق، شدت و مدت تمرین بکار برده شده باشد. برخی از خواص ضد التهابی تمرینات هوازی را می توان با تنظیم سایتوکین های آزاد شده توسط بافت چربی، عضلات و سلول های تک هسته ای مرتبط دانست. تولید TNF، IL-1 و اینترفرون گاما (INFG) توسط سلول های تک هسته ای ممکن است با تمرینات کاهش یابد، در حالی که تولید سایتوکاین های ضد آتروژنیک (IL-10، IL-4 و TGF--11) ممکن است افزایش یابد(۱۹). اگرچه ورزش هوازی باعث افزایش استرس اکسیداتیو می شود، اما با افزایش

آنزیم های آنتی اکسیدانی دفاع آنتی اکسیدانی بدن را در طولانی مدت بهبود می بخشد. این خواص آنتی اکسیدانی به جلوگیری از اکسید شدن کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا کمک می کند، که می تواند منجر به بهبود اندوتلیال و التهاب شود(۲۰).

از طرفی درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) به دلیل ویژگی‌های خود نوسازی، پتانسیل تمایز و فعالیت‌های تعدیل‌کننده ایمنی، به‌ویژه در بیماری‌های مرتبط با التهاب، به عنوان یک گزینه درمانی امیدوارکننده برای PCOS است. نتایج تحقیق حاضر نیز نشان داد که سطوح TNF-αو IL-6 در گروه سلول های بنیادی در مقایسه با گروه بیمار کاهش معناداری داشته است. چندین مطالعه نشان داده اند که سلول های بنیادی مزانشیمی این پتانسیل را دارند که به بازیابی و تقویت عملکرد تخمدان کمک کنند، که با واسطه مسیرهای سیگنال دهی پاراکرین انجام می شود. فعالیت پاراکرین سلول های بنیادی مزانشیمی تأثیر مهم تری بر عملکرد دارد، زیرا فعالیت MSC توسط مسیر سیگنالینگ RAP1/NFkb تنظیم می شود که می تواند پاسخ های ایمنی و التهابی را تنظیم کند، بافت های آسیب دیده را ترمیم کند و سلول های پیش ساز را برای تمایز به سلول های بافتی توسعه دهد(۲۱). تحقیقات نشان می دهد که پیوند MSC این پتانسیل را دارد که تغییرات پاتولوژیک در PCOS را بهبود بخشد، عملکرد تخمدان را بازیابی کند و شاید به کنترل اختلالات مرتبط با تخمدان ناشی از دهیدرواپی آندروسترون (DHEA) کمک کند. این اثر با کاهش بیان سایتوکین های التهابی، یعنی اینترلوکین ۱ بتا (IL-1β)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) و اینترفرون گاما (IFN-γ) انجام می شود(۲۲). مسیر تجویز برای سلول های بنیادی مزانشیمی نشان داد که مکانیسم های عمل در مسیرهای غدد درون ریز و پاراکرین همگی در کاهش سایتوکاین های پیش التهابی (IL-6، TNF آلفا و گاما IFN) و افزایش سیتوکین های ضد التهابی (IL-10) مهم هستند(۲۳،۲۴). IL-10یک مولکول ضد التهابی است که به عنوان مسئول سرکوب مولکول های نشانگر التهابی (IL-6، TNF-α، PAI-I، و hs-CRP) گزارش شده است. در مقالاتی که آزمایش استریولوژی تخمدان شامل FSH، LH، TNF-α، تستوسترون و IL-6 انجام دادند؛ کاهش سطح نشانگرهای التهابی و افزایش هورمون‌های مرتبط با باروری پس از تجویز MSC ها و ترشحات آنها مشاهده شد(۲۳،۲۴). همچنین نتایج تحقیق حاضر حاکی از آن است که تاثیر همزمان و تعاملی تمرینات هوازی و سلول های بنیادی موجب کاهش بیشتر سطوح فاکتورهای التهابی TNF-αو IL-6 در گروه ترکیبی (تمرین + سلول بنیادی) در مقایسه با گروه بیمار شده است.

نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سطوح TNF-αو IL-6 در گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معناداری داشت. همچنین نتایج تحقیق حاضر حاکی از آن است که تاثیر همزمان و تعاملی تمرینات هوازی و سلول های بنیادی موجب کاهش بیشتر سطوح فاکتورهای التهابی TNF-αو IL-6 در گروه ترکیبی (تمرین + سلول بنیادی) در مقایسه با گروه بیمار شده است. تمرینات هوازی منظم و استفاده از سلول های بنیادی به عنوان مداخلات ضد التهابی احتمال دارد بتواند از طریق افزایش سایتوکاین های ضدالتهابی موجب کاهش سطوح فاکتورهای التهابی TNF-αو IL-6 شود.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با تایید کمیتهٔ ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی با شناسهٔ اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1404.119 به تصویب رسیده است.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

1. Park HS, Cetin E, Siblini H, Seok J, Alkelani H, Alkhrait S, Liakath Ali F, Mousaei Ghasroldasht M, Beckman A, Al-Hendy A. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles to treat PCOS. International journal of molecular sciences. 2023 Jul 6;24(13):11151. https://doi.org/10.3390/ijms241311151
2. Prayitno GD, Lestari K, Sartika CR, Djuwantono T, Widjaya A, Muharam R, Hidayat YM, Wulandari D, Haifa R, Naura NF, Marbun KT. Potential of mesenchymal stem cells and their secretomes in decreasing inflammation markers in polycystic ovary syndrome treatment: a systematic review. Medicines. 2022 Dec 23;10(1):3. https://doi.org/10.3390/medicines10010003
3. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. Front Physiol. 2016;7:124. Published 2016 Apr 5. doi:10.3389/fphys.2016.00124
4. Patten RK, Boyle RA, Moholdt T, Kiel I, Hopkins WG, Harrison CL, Stepto NK. Exercise interventions in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in physiology. 2020 Jul 7;11:606. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00606
5. Orisaka M, Mizutani T, Miyazaki Y, Shirafuji A, Tamamura C, Fujita M, Tsuyoshi H, Yoshida Y. Chronic low-grade inflammation and ovarian dysfunction in women with polycystic ovarian syndrome, endometriosis, and aging. Frontiers in endocrinology. 2023 Dec 13;14:1324429. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1324429
6. Vasyukova E, Zaikova E, Kalinina O, Gorelova I, Pyanova I, Bogatyreva E, Vasilieva E, Grineva E, Popova P. Inflammatory and anti-inflammatory parameters in PCOS patients depending on body mass index: a case-control study. Biomedicines. 2023 Oct 14;11(10):2791. https://doi.org/10.3390/biomedicines11102791
7. Daescu AM, Dehelean L, Navolan DB, Gaitoane AI, Daescu A, Stoian D. Effects of hormonal profile, weight, and body image on sexual function in women with polycystic ovary syndrome. InHealthcare 2023 May 19 (Vol. 11, No. 10, p. 1488). MDPI. https://doi.org/10.3390/healthcare11101488
8. Woodward A, Klonizakis M, Broom D. Exercise and polycystic ovary syndrome. Physical Exercise for Human Health. 2020 Apr 28:123-36. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1_8
9. Jafari S, Taghian F. The effect of aerobic exercise training on biochemical and inflammatory markers among young females suffering from polycystic ovary syndrome. Journal of Midwifery and Reproductive Health. 2020 Apr 1;8(2):2194-202. doi: 10.22038/jmrh.2020.44188.1527
10. Park HS, Cetin E, Siblini H, Seok J, Alkelani H, Alkhrait S, Liakath Ali F, Mousaei Ghasroldasht M, Beckman A, Al-Hendy A. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles to treat PCOS. International journal of molecular sciences. 2023 Jul 6;24(13):11151. https://doi.org/10.3390/ijms241311151
11. Qiu S, Wu C, Lin F, Chen L, Huang Z, Jiang Z. Exercise training improved insulin sensitivity and ovarian morphology in rats with polycystic ovary syndrome. Horm Metab Res. 2009;41(12):880-885. doi:10.1055/s-0029-1234119.
12. Benham JL, Yamamoto JM, Friedenreich CM, Rabi DM, Sigal RJ. Role of exercise training in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Clin Obes. 2018;8(4):275-284. doi:10.1111/cob.12258.

13. Keskin Kurt R, Okyay AG, Hakverdi AU, et al. The effect of obesity on inflammatory markers in patients with PCOS: a BMI-matched case-control study. Arch Gynecol Obstet. 2014;290(2):315-319. doi:10.1007/s00404-014-3199-3.

14. Rostamtabar M., Esmaeilzadeh S., Tourani M., et al. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome. Journal of Cellular Physiology . 2021;236(2):824–838. doi: 10.1002/jcp.29912.

15. Fuertes-Martín R., Moncayo S., Insenser M., et al. Glycoprotein A and B height-to-width ratios as obesity-independent novel biomarkers of low-grade chronic inflammation in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) Journal of Proteome Research . 2019;18(11):4038–4045. doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00528.

16. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. Cytokine . 2017;98:51–58. doi: 10.1016/j.cyto.2016.10.011.

17. Palmefors H, DuttaRoy S, Rundqvist B, Börjesson M. The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis--a systematic review. Atherosclerosis. 2014;235(1):150-161. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.026.

18. Costa EC, DE Sá JCF, Stepto NK, et al. Aerobic Training Improves Quality of Life in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Med Sci Sports Exerc. 2018;50(7):1357-1366. doi:10.1249/MSS.0000000000001579.

19. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;295(13):1539-1548. doi:10.1001/jama.295.13.1539.

20. Abdelbasset WK, Osailan A. Sleep quality and ventilatory efficiency in elderly heart failure patients: a pilot study on the short-term effect of 4-week low-intensity aerobic exercise. Kardiologiia. 2020;60(6):938. Published 2020 Jul 7. doi:10.18087/cardio.2020.6.n938.

21. Esfandyari S, Chugh RM, Park HS, Hobeika E, Ulin M, Al-Hendy A. Mesenchymal Stem Cells as a Bio Organ for Treatment of Female Infertility. Cells. 2020;9(10):2253. Published 2020 Oct 8. doi:10.3390/cells9102253.

22. Rey-Roldan E, Perez Lana MB, Galluzzo L, et al. Is the polycystic ovary syndrome the causative of the increase in inflammatory markers and metabolic risk?. Gynecol Endocrinol. 2013;29(2):141-144. doi:10.3109/09513590.2012.730581.

23. Zhao Y., Pan S., Wu X. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibit ovarian granulosa cells inflammatory response through inhibition of NF-κB signaling in polycystic ovary syndrome. J. Reprod. Immunol. 2022;152:103638. doi: 10.1016/j.jri.2022.103638.

24. Chugh R.M., Park H.-S., El Andaloussi A., Elsharoud A., Esfandyari S., Ulin M., Bakir L., Aboalsoud A., Ali M., Ashour D., et al. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates metabolic dysfunction and restores fertility in a PCOS mouse model through interleukin-10. Stem Cell Res. Ther. 2021;12:1–19. doi: 10.1186/s13287-021-02472-w.