The effect of eight weeks of resistance training after transplantation of stem cells derived from adipose tissue on Bax and Bcl-2 amounts of heart tissue in non-alcoholic fatty liver model rats

Erfan Gholami[1], Seyed Abdollah Hashemvarzi*[2], Seyedeh Yasaman Asadi[2]

1. Ph.D. Candidate in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
2. Assistant Professor of Exercise Physiology Department, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

Received: 09 April 2024; Accepted: 09 May 2024, 18 June 2024

Abstract

Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease is one of the most common chronic hepatic diseases which may be associated with cardiovascular disease. The present study was conducted with the aim of investigating the effect of eight weeks of resistance training after stem cell transplantation on Bax and Bcl-2 amounts of heart tissue in fatty liver model rats.

Methods: 36 rats were divided into two groups: control (6 rats) and patients with fatty liver (30 rats). The control group used standard food for 6 weeks, while 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 ALT and AST enzymes were measured. Then the animals of the patient group were randomly divided into 5 groups: Saline, Fatty liver, Exercise, Cell, Exercise + Cell. About 1.5 x 10^6 stem cells for each mouse were injected into the cell receiving groups through the tail vein. The training program consisted of 8 weeks of climbing the ladder.

Results: The amounts of Bax and Bcl-2 of the heart tissue decreased and increased respectively in the treated groups compared to the patient group, but these changes were significant only in the exercise group and exercise + cells compared to the patient group.

Conclusion: Non-alcoholic fatty liver disease is significantly associated with cardiac cell apoptosis. Resistance training after stem cell transplantation decreased the Bax and increased the Bcl-2 in heart tissue. Therefore, it seems that this method can be considered as a therapeutic solution.

Keywords: Resistance training, Stem cell, Apoptosis, Non-alcoholic fatty liver

1. **Corresponding author:**
Seyed Abdollah Hashemvarzi
Address: Assistant Professor of Exercise Physiology Department, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
ORCID:0000-0003-1008-8141
Tel: 09111160278
Email: hashemvarzi_tkd@yahoo.com

اثر هشت هفته تمرین مقاومتی پس از پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی بر مقادیر Bax و Bcl-2 بافت قلب در موش‌های مدل کبد چرب غیرالکلی

عرفان غلامی[1]، سید عبدالله هاشم‌ورزی[*2]، سیده یاسمن اسدی [2]

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

۲.استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۲۰/ ۱/ ۱۴۰۳ تاریخ پذیرش: ۲۰/ ۲/ ۱۴۰۳ تاریخ چاپ: ۲۹ / ۳ / ۱۴۰۳

چکیده

زمینه و هدف: بیماری کبد چرب غیرالکلی یکی از مهمترین اختلالات مزمن کبدی است که احتمالا با مشکلات قلبی نیز مرتبط است. پژوهش حاضر، با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین مقاومتی پس از پیوند سلول بنیادی بر مقادیر Bax و Bcl-2 بافت قلب در موش‌های مدل کبد چرب انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۳۶ سر موش، به دو گروه کنترل (۶ سر) و بیمار کبد چرب (۳۰ سر) تقسیم شدند. گروه کنترل ۶ هفته از غذای استاندارد و گروه‌های بیمار، از غذای پرچرب جهت 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 آنزیم های کبدی اندازه گیری 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 $۱/۵\times۱۰^{۶}$ عدد سلول بنیادی از طریق سیاهرگ دمی تزریق گردید. برنامه تمرینی شامل ۸ هفته صعود از نردبان بود.

نتایج: مقادیر Bax و Bcl-2 بافت قلب در گروه‌های درمان نسبت به گروه بیمار به ترتیب کاهش و افزایش یافت اما این تغییرات تنها در گروه تمرین و تمرین + سلول نسبت به گروه بیمار معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: بیماری کبد چرب غیرالکلی به طور چشمگیری با آپوپتوز سلول‌های قلبی همراه است. تمرین مقاومتی پس از پیوند سلول بنیادی سبب کاهش مقادیر Bax و افزایش مقادیر Bcl-2 بافت قلب گردید. بنابراین به نظر می رسد این روش می‌تواند به عنوان یک راهکار درمانی مورد توجه قرار گیرد.

کلید واژه‌ها: تمرین مقاومتی، سلول بنیادی، آپوپتوز، کبد چرب

[1] **نویسنده مسوول**

سید عبداله هاشم ورزی

آدرس: گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری ORCID:0000-0003-1008-8141

تلفن: ۰۹۱۱۱۱۶۰۲۷۸

ایمیل:hashemvarzi_tkd@yahoo.com

مقدمه

کبد چرب غیرالکلی[1](NAFLD) نوعی سندرم متابولیک است که منجر به ناهنجاری‌های متعدد در بافت کبدی از رسوب یا تجمع چربی‌ها در بافت کبد تا التهاب کبدی ناشی از رسوب چربی و سیروز کبدی می‌گردد (۱). از آنجایی که NAFLD با تجمع بیش از حد توده‌های چربی در داخل سلول‌های کبدی همراه است؛ این وضعیت منجر به آسیب شدید سلول‌های کبدی و در نتیجه مرگ سلولی توام با آسیب‌های جدی بر روی عملکرد بافت کبد و نهایتاً مرگ می‌گردد (۲). عوامل مختلفی شامل افزایش سن، سبک زندگی، وضعیت اقتصادی، عادت‌های تغذیه‌ای، سابقه خانوادگی، عوامل ژنتیکی، بیماری‌های متابولیکی مانند دیابت، استعمال دخانیات و کاهش فعالیت فیزیکی نقش بسیار مهمی در بروز بیماری کبد چرب غیرالکلی دارند (۳). این بیماری با چاقی، مقاومت به انسولین، هایپرگلیسیمی ودیس لیپیدمی که رایجترین ویژگی های اختلال متابولیک هستند همراه است (۴).

کاهش فعالیت های بدنی و به دنبال آن افزایش بی‌تحرکی، یکی از مشکلات سلامت در جوامع مختلف است که به طور پنهان، خطر بروز بیماری‌های مزمن از جمله کبد چرب غیرالکلی را در افراد افزایش می‌دهد (۵). به طوری که بر طبق مطالعات مختلف شیوع بالای این بیماری با اپیدمی چاقی و سبک زندگی بی‌تحرک در ارتباط است (۶). بیماری NAFLD نه تنها سبب آثار مخرب شدیدی بر روی کبد و عملکرد آن می‌شود، بلکه با انواعی از بیماری‌های ثانویه به ویژه بیماری‌های قلبی و عروقی نیز مرتبط است (۷). مطالعات اذعان دارند که یک ارتباط دو طرفه قوی بین بیماری کبد چرب و بیماری‌های قلبی و عروقی وجود دارد (۸). از آنجایی که بیماری‌های قلبی و عروقی نیز در کنار سندرم متابولیکی کبد چرب به عنوان یکی از دلایل اصلی ناتوانی و مرگ و میر در سراسر جهان محسوب می‌گردند و با توجه به ارتباط تنگاتنگ بین بیماری کبد چرب غیرالکلی و بیماری قلبی و عروقی، بررسی و پیشگیری عوامل خطر مرتبط با بیماری‌های کبد چرب و قلبی و عروقی و همچنین درمان آنها بسیار حائز اهمیت است.

تمرینات منظم ورزشی یکی از اجزاء کلیدی اصلاح سبک زندگی می‌باشد که می‌تواند در پیشگیری یا کنترل بیماری کبد چرب موثر باشد (۹). تمرین ورزشی با کاهش بیان پروتئین Bax و جا به جایی آن به سمت میتوکندری و هم چنین افزایش بیان پروتئین BCl2 همراه می باشد که نشانگر مهار پیام رسانی آپوپتوتیک است. آپوپتوز که به مرگ سلولی برنامه ریزی شده شهرت دارد بر اثر بر هم کنش پروتئین های خانواده BCl2 که شامل پروتئین آنتی اپوپتوتیک BCl2 و پروتئین پرواپوپتوتیک Bax است، ایجاد می شود (۱۰). بنابراین پژوهشگران همواره به دنبال اتخاذ راه کارهای مناسب برای پیشگیری از آپوپتوز هستند.

از طرف دیگر، یکی از روش‌های درمانی جدید 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 دهند. از جمله این روش‌ها می‌توان به القای تمایز در انواع سلول‌های بنیادی نظیرسلول‌های بنیادی جنینی، پرتوان القایی، مزانشیمی و پیش ساز خونی به سلول‌های کبدی اشاره داشت که با فراهم کردن جمعیت عملکردی از هپاتوسیتها در بیماری‌هایی نظیر سیروز، سرطان و انواع کبد چرب به صورت معنی‌داری سطح فاکتورهای کبدی را به حالت طبیعی برمی‌گردانند. همچنین، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های پیش سازخونی با خاصیت تعدیل سیستم ایمنی، باعث 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

[1] Nonalcoholic fatty liver disease

است (۱۱). در این روش سلول‌های بنیادی در محل ضایعه و یا از طریق داخل وریدی تزریق می‌شوند. این سلول‌ها سبب ایجاد نورون‌های جدید (neurogenesis) و ایجاد رگ‌های تازه (angiogensis) و در کل موجب بهبود عملکردی می‌گردند (۱۲). یافته‌ها نشان می‌دهند که سلول‌های بنیادی از طریق ترشح فاکتورهای نوروتروفیک و نیز افزایش نوروژنزیس سبب بقای نورون ها شده و از این طریق موجب بهبود عملکردی در ضایعات مختلف می‌شوند (۱۲).

به طور کلی، محققین امروزه به دنبال اتخاذ راه کارهای درمانی جدید و مناسب با کمترین عوارض برای درمان انواع بیماری‌ها از جمله بیماری کبد چرب هستند. با توجه به موارد ذکر شده و آثار مثبت ورزش و پیوند سلول بنیادی به صورت جداگانه در درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی، پژوهش حاضر به دنبال یافتن پاسخ این سوال است که آیا انجام ۸ هفته تمرین مقاومتی بعد از تزریق سلول بنیادی مشتق از بافت چربی می تواند آثار مثبتی بر فاکتورهای آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی بافت قلب در موش های مدل کبد چرب غیرالکلی داشته باشد یا خیر؟ با توجه به موارد مطروحه به نظر می‌رسد ترکیب این دو روش درمانی ذکر شده بتواند اثر مضاعف و بهتری در درمان این بیماری داشته باشد که برای بررسی این موضوع، انجام یک چنین پژوهشی ضروری می‌باشد.

روش شناسی

آزمودنی‌های پژوهش

در پژوهش حاضر که با شناسه اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1401.049 در کمیته ملی اخلاق زیست پزشکی تصویب شد، از ۳۶ سر موش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰±۲۲۰ گرم استفاده گردید. حیوانات در قفس هایی از جنس پلی کربنات با ابعاد (۱۵×۱۵×۳۰ cm) در محیطی با دوره روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته با دمای ۲±۲۲ 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. در ابتدا حیوانات به دو گروه اصلی کنترل (۶ سر موش) و بیمار کبد چرب (۳۰ سر موش) تقسیم شدند. گروه کنترل به مدت ۶ هفته غذای استاندارد جوندگان مصرف کردند اما حیوانات در گروه های بیمار در این مدت، از غذای پرچرب که شامل غذای پایه جوندگان با افزودن ۱۵٪ چربی حیوانی، ۴٪ کلسترول و ۱٪ اسیدکولیک بود، جهت القای بیماری کبد چرب استفاده کردند (۱۳،۱۴) (جدول ۱).

جدول ۱. ترکیب رژیم غذایی استاندارد و پرچرب

متغیر	رژیم استاندارد	رژیم پرچرب
چربی	٪ ۱۲	٪ ۲۲
کربوهیدرات	٪ ۵۷	٪ ۵۰
پروتئین	٪ ۲۸	٪ ۲۴
سایر مواد	٪ ۳	٪ ۴

در پایان هفته ششم، به منظور تایید ایجاد بیماری کبد چرب، به طور تصادفی از دم ۳ سر موش خونگیری انجام شد و آنزیم‌های ALT و AST اندازه گیری و ایجاد 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 مشتق از چربی

قطعات چربی از ناحیه اطراف شکم بیماران مراجعه کننده به بخش جراحی جهت عمل لیپوساکشن گرفته شد. بافت مورد نظر بعد از عمل لیپوساکشن درون محفظه استریل در دمای محیط به آزمایشگاه منتقل شد. بافت با PBS حاوی آنتی بیوتیک (پنی سیلین-استرپتومایسین) در چهار نوبت شتشو داده شد تا مطمئن شویم که خون از محلول خارج شده است. سپس برای جدا شدن سلول ها، بافت مورد نظر توسط آنزیم کلاژناز-۱ به مدت ۱/۵ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد مورد هضم قرار گرفت. بعد از این مرحله، فعالیت آنزیمی و پلاک سلولی به دست آمد. گلبول قرمز موجود با محلول بافر لیز کننده تریس حذف شدند. سلول های به دست آمده برای شمارش و کشت در فلاکس مخصوص کشت سلول و در نهایت تزریق به مدل حیوانی بعد از تعیین هویت با روش فلوسایتومتری، استفاده شدند. در این پژوهش برای تعیین ویژگی های فنوتیپ سلول های بنیادی مشتق از بافت چربی، میزان بیان شاخص های سطح سلولی CD29 و CD90 در این سلول ها ارزیابی شدند (۱۵،۱۶،۱۷). پس از القا بیهوشی با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰درصد 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 نگه داشته تا عروق دم متسع شوند و سیاهرگ دمی نماین شود. سپس به کمک سرنگ انسولینی، ۰/۵ میلی لیتر PBS حاوی ۱۰۶×۱/۵ عدد سلول بنیادی استخراج شده از بافت چربی انسانی به سیاهرگ دم موش ها تزریق شد (۱۶). تزریق سلول‌های بنیادی بعد از تایید شدن بیماری کبد چرب، در موش‌های گروه‌هایی که می‌بایست سلول بنیادی دریافت کنند، انجام شد.

پروتکل تمرینی

تمرین مقاومتی شامل ۸ هفته صعود از نردبان ۷۶ سانتی متری با ۴۷ پله و عرض ۱۹ سانتی متر با زاویه ۸۰ درجه و دارای استراحتگاه در بالا است. به منظور تعیین وزنه مناسب هر ۴ روز یک بار وزن موش ها اندازه گیری شد. هر جلسه شامل ۳ ست با ۵ تکرار است که در فاصله بین هر ست یک دقیقه استراحت گنجانده شد. تمرین پس از بستن وزنه به دم موش صحرایی انجام گردید. در هفته اول، میزان وزنه های بسته شده به دم موش ها ۵۰ درصد یک تکرار بیشینه (1RM) هر حیوان است که در روز قبل از شروع تمرین مقاومتی محاسبه شد. این مقدار در هر هفته ۱۰ درصد افزایش می یابد تا به ۱۰۰ درصد در هفته پایانی برسد. حیوانات در طول ۲ هفته قبل از شروع تمرینات با صعود از نردبان آشنا شدند که در صورت امتناع با تحریک دستی وادار به صعود می‌شدند (۱۸).

نحوه بافت برداری

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها با ترکیب کتامین – زایلازین (۵۰-۳۰ میلی گرم کتامین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش + ۵-۳ میلی گرم زایلازین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش) بیهوش و بعد از شکافتن قفسه سینه، بافت قلب جدا و در داخل مخزن نیتروژن قرار داده شد و بعد از منجمد شدن داخل یخچال ۸۰- درجه نگهداری شد. سپس بعد از هموژنیز و سانتریفیوژ، میزان غلظت شاخص‌های تحقیق به وسیله کیت‌های آزمایشگاهی مربوطه اندازه گیری شد.

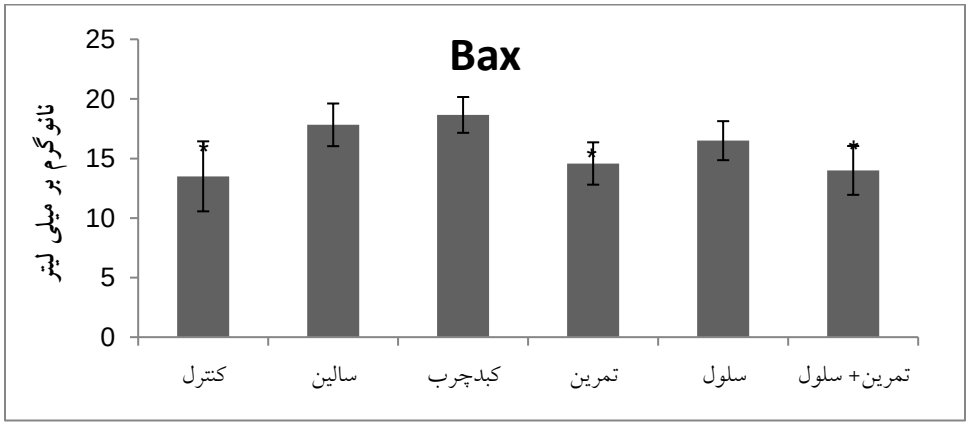
روش آماری

برای تجزیه و تحلیل آماری از آمار توصیفی و استنباطی استفاده شد. جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون کولموگروف – اسمیرنوف استفاده و از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها استفاده گردید. در صورت

وجود اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها، برای روشن نمودن محل اختلاف از آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری P <۰/۰۵ استفاده شد.

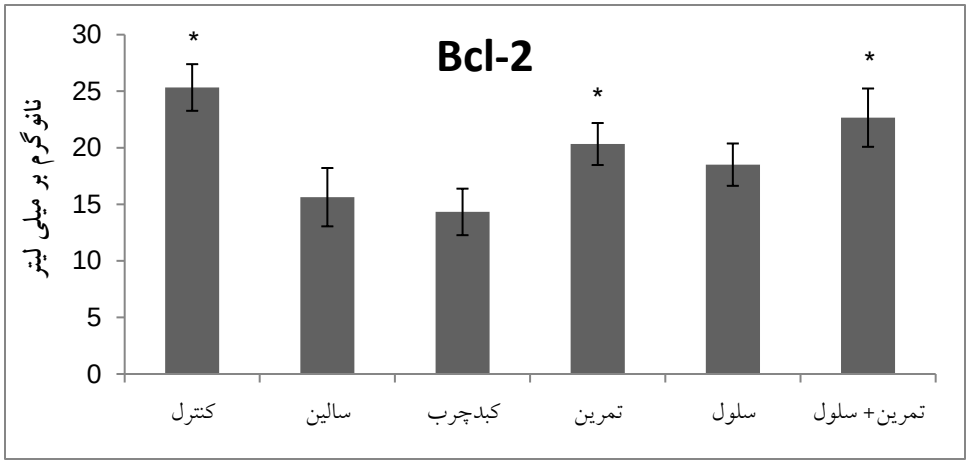
نتایج

مقادیر Bax در گروه‌های تحت درمان کاهش یافت که این تغییرات تنها در گروه‌های تحت درمان تمرین (P=۰/۰۳۳) و تمرین + سلول (P=۰/۰۰۸) نسبت به گروه بیمار کبد چرب معنی‌دار بود که بیشترین اختلاف معنی‌داری نیز بین گروه تمرین + سلول با گروه بیمار کبدچرب مشاهده شد (نمودار ۱).



نمودار ۱. تغییرات Bax در گروه‌های پژوهش *. نشانه اختلاف معنی‌داری با گروه کبد چرب

همچنین میزان Bcl-2 نیز در گروه‌های تحت درمان افزایش پیدا کرد که این افزایش تنها در گروه‌های تمرین (P=۰/۰۰۱) و تمرین + سلول (P=۰/۰۰۰) نسبت به گروه بیمار کبد چرب معنی‌دار بود که بیشترین افزایش در گروه تمرین + سلول مشاهده شد (نمودار ۲).



نمودار ۲. تغییرات Bcl-2 در گروه‌های پژوهش *. نشانه اختلاف معنی‌داری با گروه کبد چرب

بحث و نتیجه‌گیری

یکی از شایع‌ترین علل بیماری مزمن کبدی، بیماری کبد چرب غیرالکلی است که شامل طیف وسیعی از شرایط است که منجر به رسوب یا تجمع چربی در بافت کبد تا التهاب کبدی ناشی از رسوب چربی و سیروز کبدی می گردد. عوامل مختلفی از قبیل افزایش سن، سبک زندگی، وضعیت اقتصادی، عادات تغذیه ای، سابقه خانوادگی، عوامل ژنتیکی، بیماریهای متابولیکی نظیر دیابت، استعمال دخانیات و کاهش فعالیت فیزیکی نقش بسیار مهمی در بروز بیماری کبد چرب غیرالکلی دارند (۱۹). کاهش فعالیت‌های بدنی و همچنین چاقی به عنوان مهمترین عوامل خطر برای بروز و پیشرفت بیماری کبد چرب غیرالکلی محسوب می‌شوند (۳).

پژوهش‌های متعددی بر آثار ورزش بر سلامتی انسان متمرکزشده است. به طور گسترده پذیرفته شده تمرینات ورزشی آثار مفیدی بر عوارض کبد چرب دارد و یک روش درمانی مهم در درمان این بیماری محسوب می‌شود (۳،۱۴،۲۰). مطالعات نشان دادند که ورزش باعث بهبود کنترل متابولیک می شود (۱۴). این نتایج معمولا در افراد مبتلا به کبد چرب گزارش شده است و لذا پیشنهاد می شود که ارتباط منا سبی بین از دست دادن چربی بدن و کنترل کبد چرب وجود دارد (۲۰). افراد مبتلا به کبد چرب با آمادگی قلبی تنفسی پایین در مقایسه با افرادی که درجه بالاتری از آمادگی را دارند، بیشتر در معرض پیشرفت بیماری قرار دارند، لذا ورزش باید به عنوان نقطه اتکاء اولیه پیشگیری و کنترل کبد چرب باشد (۲۱). سلول درمانی نیز در کنار کنترل فعالیت ورزشی و کنترل تغذیه، روش درمانی جدیدی است که در درمان بسیاری از بیماری‌های متابولیک از جمله بیماری کبد چرب استفاده می‌شود (۱۱). 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 دهند. 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 هپاتو سیت‌ها در بیماری‌هایی نظیر سیروز، سرطان و انواع کبد چرب به صورت معناداری سطح فاکتورهای کبدی را به حالت طبیعی برمی‌گردانند. همچنین، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های پیش ساز خونی با خاصیت تعدیل سیستم ایمنی، باعث کاهش التهاب و بهبود علائم بیماری‌های خود ایمن می شوند (۱۹). نتایج پژوهش حاضر که به بررسی دو متغییر تمرین و سلول به صورت مجزا و به صورت ترکیبی در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی پرداخته است، آثار مثبت اعمال این متغییرها را مورد تایید قرار داده است.

نتایج پژوهش حاضر بر شاخص‌های آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی نشان داد مقادیر Bax و Bcl-2 در گروه‌های درمانی به غیر از گروه سلول، نسبت به گروه بیمارکبد چرب به ترتیب کاهش و افزایش معنی داری یافت. در گروه سلول نیز کاهش مقادیر Bax و افزایش مقادیر Bcl-2 مشاهده شد اما این تغییرات نسبت به گروه بیمار کبد چرب معنی‌دار نبود. بیشترین کاهش مقادیر Bax و بیشترین افزایش مقادیر Bcl-2 در گروه تمرین + سلول مشاهده گردید که مهمترین یافته پژوهش حاضر می‌باشد و به نظر می‌رسد حاکی از اثربخشی و اثر هم افزایی تمرین و تزریق سلول بنیادی می‌باشد.

مطالعاتی که به بررسی تزریق سلول بنیادی بر شاخص‌های آپوپتوزی و ضدآپوپتوزی در موش‌های مبتلا به کبد چرب پرداخته باشند در دسترس نیست اما نتایج اکثر مطالعاتی که اثر تمرین را مورد بررسی قرار دادند همسو با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. مهدیان و همکاران (۱۳۹۸) پژوهشی را با عنوان اثر درمان ترکیبی مکمل رزوراترول و ورزش تناوبی بر میزان آپوپتوز سلول‌های بافت قلبی موش‌های صحرایی نر دچار کبد چرب غیرالکلی مورد بررسی قرار دادند. این مطالعه نشان داد که بیماری کبد چرب غیرالکلی با افزایش سطح آپوپتوز سلول‌های قلبی همراه است که همسو با پژوهش حاضر است. این محققین اذعان داشتند که اگرچه تجویز

رزوراتول می‌تواند به عنوان یک ترکیب با خواص آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی بالا سبب آپوپتوز در سلول های قلبی بیماران کبد چربی گردد، اما درمان ترکیبی رزوراتول و تمرین ورزشی تناوبی، احتمالا سبب کاهش بیشتر میزان آپوپتوز در سلول‌های قلبی در بیماران می‌گردد.

در سال‌های اخیر، گزارشات متعددی بیان کردند که استفاده از سلول‌های بنیادی می‌تواند منفعت‌های درمانی در آسیب‌های مغزی و ایسکمی مغزی و بیماری‌های متابولیک داشته باشد (۲۲). 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 نروتروفیک 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 BDNF، VEGF 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 می شوند (۲۳). مبانی نظری بیان می‌کنند که فاکتورهای نوروتروفیک 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 (۲۴،۲۵).

در پژوهشی همسو با پژوهش حاضر پورحیدر و همکاران نشان دادند که سلول‌های بنیادی از طریق ترشح فاکتورهای نورتروفیک[1] و نیز افزایش نوروژنزیس[2] سبب بقای نورون‌ها شده و از این طریق موجب بهبود عملکردی در ضایعات مختلف سیستم مغزی می‌شوند (۱۲). در واقع سلول‌های بنیادی مزانشیمال، با القاء تولرانس محیطی و مهاجرت به بافت‌های آسیب دیده، آزادسازی سیتوکین‌های پیش التهابی را مهار می‌کنند که احتمالا از طریق افزایش بیان TSG-6[3] ایجاد می‌گردد. TSG-6 ممکن است به نوبه خود با سرکوب مسیر سیگنالینگ NF-KB باعث کاهش تولید سیتوکین‌های پیش التهابی گردد (۲۶). 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. بر اساس نتایج پژوهش حاضر در خصوص مکانیزم آثار تعاملی تمرین و پیوند سلول بنیادی، مشخص شده است که افزایش سطوح Bcl-2 در گروه‌های تحت درمان، تاثیر بسزایی در کاهش پروتئین‌های پیش آپوپتوزی Bax، از طریق به حداقل رساندن نفوذپذیری میتوکندری، افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی و تعدیل استرس اکسایشی و کاهش ژن‌های پیش آپوپتوزی داشته و به نظر می‌رسد هر کدام از این مداخله‌ها، مخصوصاً ترکیب آنها می‌تواند تاثیر افزایشی روی عوامل ضد آپوپتوزی Bcl-2 و کاهش عوامل آپوپتوزی Bax داشته و به عنوان یک راهکار حفاظتی و درمانی در جهت کاهش آسیب‌ها و همچنین به عنوان یک روش غیردارویی برای کاهش عوارض آپوپتوز مورد استفاده قرار گیرد (۲۸،۲۷،۱۲).

به طور کلی به دلیل میزان بالای مرگ و میر در بیماران کبدی صعب العلاج و کمبود اهداکنندگان عضو برای پیوند کبد، سلول درمانی می تواند به عنوان راه حلی جایگزین در مواجه با آسیب‌های حاد و غیرقابل بازگشت کبدی مطرح شود. به همین دلیل توانایی بازساختی انواع مختلف سلول‌های بنیادی در مطالعات بسیاری مورد بررسی قرار گرفته و خوشبختانه نتایج امیدوار کننده ای

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

نیز به همراه داشته اند. 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 است (۱۹). استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌هایی مانند بیماری‌های کبدی در ایران درحال پیشرفت است. امید است که با استفاده از این سلول‌ها بتوان به بهبود بسیاری از بیماران کمک کرد. نتایج مطالعه حاضر نیز نشان داد که پیوند این سلول‌ها می‌تواند به عنوان یکی از استراتژی‌های درمانی جدید برای درمان بیماری‌های کبد چرب مورد توجه قرار گیرد.

با توجه به مکانیسم‌های مطرح شده در پژوهش‌های اخیر، می‌توان بهبود حاصل شده در پژوهش حاضر را ناشی از اثر هم افزایی آثار مثبت تمرین و پیوند سلول بنیادی دانست که برای بررسی آثار دقیق هر یک از این روش‌های درمانی نیاز به تحقیقات گسترده تری ا ست. امید ا ست با بهره‌گیری از تکنولوژی‌های نوین درمانی بتوان به راه حلی منا سب جهت درمان بیماری کبد چرب الکی د ست یافت.

به طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد که انجام هشت هفته تمرین مقاومتی پس از پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی سبب کاهش فاکتور آپوپتوزی Bax و افزایش فاکتور ضد آپوپتوزی Bcl-2 بافت قلب در موش‌های مبتلا به کبد چرب گردید و لذا 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.

منابع

1. Chan WK, Dan YY, Wong VW; GO ASIA Initiative. Editorial: NAFLD in Asia-clinical associations with advanced disease become clearer. Authors' reply. Aliment Pharmacol Ther. 2018: 47(7): 1037-38. doi: 10.1111/apt.14572.

2. Bălănescu A, Bălănescu P, Comănici V, Stan I, Acs B, Prisăcariu L, et al. Lipid profile pattern in pediatric overweight population with or without NAFLD in relation to IDF criteria for metabolic syndrome: a preliminary study. Rom J Intern Med. 2018 Mar; 56(1): 47-54. doi: 10.1515/rjim-2017-0040.

3. Hossein Mahdian, Parvin Farzanegi, Amin Farzaneh Hesari. [Effect of resveratrol supplementation and interval exercise on heart cells apoptosis in male rats with non-alcoholic fatty liver]. J Gorgan Univ Med Sci. 2020 Winter; 21(4): 39-46. [Article in Persian].

4. 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).

5. 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 behaviour and lower levels of physical activity than matched healthy controls. Frontline Gastroenterology 2015; 6:44–51.

6. 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 Gastroenterolog 2016; 9(3) 392–407.

7. Pollack M, Phaneuf S, Dirks A, Leeuwenburgh C. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. Ann N Y Acad Sci. 2002 Apr; 959: 93-107. doi: 10.1111/j.1749-

6632.2002.tb02086.x

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

9. 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.

10.Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver disease. Arch Physiol Biochem. 2019 May; 125(2): 142-49. doi: 10.1080/13813455.2018.1441872.

11.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.

12.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.

13.Efati M, Khorrami M, Zarei Mahmmudabadi 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).

14.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.

15.Hamidi Perchikolaei S.O, Hashemvarzi S.A, Pourghasem M. The Effect of 6 Weeks Progressive Aerobic Training with Injection of Adipose Tissue-Derived Stem Cells on Nerve Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat’s Hippocampus. Sport Physiology. Fall 2019; 11(43):123-40. (In Persian). DOI: 10.22089/spj.2019.7401.1907.

16.Taha MF, Hedayati V. Isolation, identification and multipotential differentiation of mouse adipose tissue derived stem cells. Tissue Cell. 2010;42(4):211-16.

17.Moradi A, Mohammadi S, Hamidi Alamdari D. Effect of adipose tissue-derived stem cells on the control of the blood glucose level in diabetic rats. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci. 2015;23(8):717-26. (In Persian).

18.Sadeghi M, Abbassi Daloii A, Ziaolhagh S. Effect of 6 Weeks of Resistance Training and oldenone Supplementation on 5-alpha Reductase and Aromatase Gene Expression in Testes Tissue of Male Wistar Rats. Horizon of Medical Sciences. 2017;23(3):193-199.

19.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).

20.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.

21.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.

22.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.

23.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 osteogenicity and chondrogenicity but less adipogenicity. Stem Cell Research & Therapy (2015) 6:144. 1-14.

24.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.

25.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.

26.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-κB 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.

27.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.

28.Babaee Sadati SH, Jafari Chashmi A, Hashemvarzi SA. Effect of progressive aerobic training, injection of adipose tissue-derived stem cells, and their combination on Bax and Bcl-2 levels of beta - pancreatic cells in diabetic rats. Koomesh 2021, 23(2): 242-249.