

تأثیر هم زمان تمرین‌های مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی بر سطوح گلوکز خون، مقاومت انسولین، کاسپاز ۳ و ۷ از شاخص‌های آپوپتوز عضله اسکلتی در رت‌های نر دیابتی القاء شده با STZ

معصومه سرمیدیان^۱، عیدی علیجانی^{۱*}، فواد فیض الهی^۱، داود خورشیدی^۱

چکیده

مقدمه: هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر هم‌زمان تمرین‌های مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی بر سطوح برخی از شاخص‌های آپوپتوز عضله اسکلتی در رت‌های نر دیابتی القاء شده با STZ است.

روش‌ها: در این مطالعه ۳۰ سر موش صحرایی به‌طور تصادفی در ۵ گروه تقسیم شدند. موش‌های صحرایی گروه دیابتی و گروه دیابت+تزریق سلول‌های بنیادی به مدت ۵ هفته در مجموع ۱۷ جلسه تمرین مقاومتی داشتند. دوره‌ی آشنایی موش‌های صحرایی با این نوع تمرین ۳ روز بود که ۴۸ ساعت قبل از تزریق STZ صورت گرفت. برای بررسی تغییرات *Caspase7* و *Caspase3* از روش وسترن بلات استفاده شد. داده‌های حاصل با استفاده از آزمون تحلیل واریانس دو عاملی با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ در سطح معنی داری $\alpha \leq 5\%$ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که بین میانگین *Caspase3* گروه تمرین مقاومتی با تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی و گروه تمرین تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین تمرین مقاومتی با تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تنها تمرین مقاومتی یا تزریق، منجر به کاهش معنی‌داری در میزان بیان *Caspase7* در بافت عضله اسکلتی رت‌های دیابتی شد. نتیجه‌گیری: براساس نتایج این مطالعه می‌توان اظهار داشت که احتمالاً تمرین مقاومتی و یا تزریق سلول‌های اجدادی اندوتلیال می‌تواند باعث تحریک آپوپتوز در عضله اسکلتی شود.

واژگان کلیدی: تمرین مقاومتی، سلول اجدادی اندوتلیال، آپوپتوز، دیابت

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

*نشانی: کرج، رجایی شهر، بلوار مؤذن، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن: ۰۹۱۲۱۲۶۷۱۱۶، پست الکترونیک:

eidyalijani@yahoo.com

مقدمه

دیابت شیرین یک بیماری شایع در دنیا است که شیوع گسترده‌ی آن این بیماری را به یک نگرانی عمده‌ی بهداشت عمومی تبدیل کرده است. این بیماری عوارضی جدی به دنبال دارد [۱]. مرگ سلولی مرحله‌ی نهایی آسیب سلول است. نکروز به عنوان مهم‌ترین مسیر مرگ سلولی پذیرفته شده است، ولی اخیراً محققین دریافته‌اند که آپوپتوز نیز می‌تواند به همان اندازه‌ی نکروز در مرگ سلولی نقش داشته باشد. آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول، شکلی از مرگ سلولی است که طی چندین فرایند پاتولوژیکی در ارگانیزم‌های چند سلولی رخ می‌دهد و باعث جایگزینی و حذف سلول‌های آسیب دیده و تغییر شکل ساختاری بافت در شرایط طبیعی می‌گردد [۲]. فرایند آپوپتوز توسط پروتئین‌های میتوکندریایی شامل پروتئین‌های خانواده‌ی Bcl2, b-cell lymphoma که به دو بخش پروتئین‌های ضد آپوپتوز (مانند Bcl2, Bcl-xl) و پروتئین‌های پیش آپوپتوزی مانند Bax تقسیم می‌شوند، کنترل می‌گردد [۳، ۴]. کاسپازها، پروتئازهایی هستند که به‌عنوان آغازکننده‌ها و اجراکننده‌های ضروری فرایند آپوپتوتیک ایفای نقش می‌کنند. به‌صورت کلاسیک، آبشار کاسپازی به‌وسیله‌ی شکستن کاسپازهای به اصطلاح آغازگر (کاسپاز ۲-، کاسپاز ۸-، کاسپاز ۹ و کاسپاز ۱۰) به احتمال زیاد به‌واسطه‌ی اتوپروتئولیز آغاز می‌شود [۵]. کاسپازهای ۳ یکی از مهم‌ترین پروتئازهای اجراکننده در مسیر شناخته شده آپوپتوز هستند [۶].

تمرین‌های ورزشی، یکی از سه پایه‌ی اصلی درمان دیابت (علاوه بر رژیم غذایی و دارو) به‌شمار می‌آید [۷]. در حقیقت اصلاح سبک زندگی به‌وسیله‌ی افزایش فعالیت بدنی یکی از روش‌های مؤثر در مدیریت دیابت است [۸]. با وجود مشکلات فراوانی که در انجام تمرین‌های هوازی برای بیماران دیابتی وجود دارد، در دهه‌ی اخیر نقش تمرین مقاومتی به‌عنوان ابزاری جهت بهبود مقاومت انسولینی با توجه به اثری که بر میزان مصرف کلوگز دارد، مورد توجه محققین قرار گرفته است [۹، ۱۰]. پاسخ به فعالیت ورزشی، تحت تأثیر عواملی مانند شدت، مدت و نوع فعالیت ورزشی قرار می‌گیرد. در این میان، فعالیت

ورزشی به نسبت نوع فعالیت‌ها مورد توجه محققان قرار گرفته است [۱۱]. در این زمینه محققان دریافتند که ۸ هفته تمرین ورزشی صرف‌نظر از نوع آن، باعث ایجاد اثرات مثبت در عوامل آپوپتوزی می‌گردد [۱۲]. یافته‌های پژوهشی نیز نشان داد که هشت هفته تمرین مقاومتی در افراد سالمند موجب کاهش معنی‌دار نسبت کاسپاز ۱- به کاسپاز ۳- می‌شود [۱۳].

روش استفاده از سلول‌های بنیادی یک روش امیدوارکننده برای درمان دیابت نوع یک (T1D) است. مطالعات قبلی، کنترل (T1D) را به‌وسیله‌ی ورزش منظم توصیه می‌کردند و مطالعات تجربی نشان می‌دهد که ترکیبی از سلول‌های بنیادی و ورزش نتیجه‌ی بهتری را به همراه داشت [۱۴]. سلول‌های بنیادی stem cell سلول‌های سوماتیک تمایز نیافته‌ای هستند که قادرند تحت شرایط خاص به سلول‌های بالغ کاملاً تمایز یافته تبدیل شوند. سلول‌های بنیادی را بر اساس پتانسیل تمایز به دودمان‌های مختلف در پنج گروه طبقه‌بندی می‌کنند [۱۵]. مغز استخوان منبع اصلی دو نوع از سلول‌های بنیادی به نام سلول‌های بنیادی خون‌ساز و سلول‌های بنیادی مزانشیمی است [۱۶]. ورزش ممکن است از طریق بهبود بازسازی اندوتلیال (افزایش تعداد و عملکرد سلول‌های بنیادی) از وخیم شدن بیماری دیابت جلوگیری کند [۱۷].

با توجه به نقش آپوپتوز در بیماری دیابت و مطرح شدن مؤلفه‌های گوناگون تمرینی در تغییرات نشانگرهای آپوپتوز و معدود پژوهش‌های انجام شده در زمینه‌ی مداخله‌ی تمرین مقاومتی و تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هم‌زمان تمرینات مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی بر مقادیر سرمی گلوکز، مقاومت انسولین، کاسپاز ۳- و کاسپاز ۷- از شاخص‌های آپوپتوز عضله‌ی اسکلتی در رت‌های نر دیابتی القاء شده با STZ است.

روش‌ها

این مطالعه از نوع تجربی است. آزمودنی‌ها شامل ۳۰ سرت نر نژاد ویستار با سن ۶ هفته و با محدوده‌ی وزنی 200 ± 20 گرم هستند که از میان رت‌های موجود در آزمایشگاه دانشکده

وسيله پنس استخوان بر^۱ قطع و روش اسپيره انجام شد. تزریق سلول‌های اجدادی آندوتلیال توسط دستگاه سل کانتر، (Kohden Nihon. Model: 645 ok) ۵ هزار سلول اجدادی کشت داده شده را شمارش و از طریق ورید دمی تزریق صورت گرفت [۱۹].

مقادیر (Cat No: ab25900.abcam) Caspase7 و (Cat No: anti- beta actin – loading caspase3 (ab90437. abcom) به روش سترن بلات، گلوکز خون به روش الیزا سنجیده شد. و سترن بلات: به منظور استخراج پروتئین، ۱۰۰ میکرولیتر از محلول ریپا بافر را بر روی بافت‌ها ریخته و عمل لیز سلول‌ها با کمک هموژنیزاتور دستی دونس^۲ (UltrasonicProcessorUP50H, Germany) در روی یخ انجام می‌دهیم. برای جلوگیری از اثر مخرب دما بر روی ساختار پروتئین‌ها، ظروف حاوی سلول‌ها در حین استخراج پروتئین‌ها بر روی کیسه‌ی یخ قرار داده می‌شوند. سپس طبق دستورالعمل مندرج در دستورالعمل محلول لیز سلولی، تعلیق سلولی به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. سرانجام، عصاره را با ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه (Hettich universal 320R, Germany) به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد سانتریفوژ کرده و محلول بالای یک‌دست هموژن را برداشت شد. محلول فوقانی توسط روش پروتئین سنجی با استفاده از روش پروتئین سنجی BCA و دستگاه اسپکتوفوتومتری انجام شد. برای انجام و سترن بلاتینگ در این مطالعه از سیستم عمودی با یونیت‌های ژلی ۱۰×۱۰ سانتی‌متری و دستگاه مولد برق استفاده گردید.

روش الیزا: نمونه‌های بافتی هضم شده به وسیله‌ی بافر ریپا هموژنیز شده و به مدت ۲۰ دقیقه با دور RPM ۵۰۰۰ سانتریفوژ شدند. مایع رویی آن برداشته و بلافاصله در منفی ۸۰ تا زمان انجام آزمایش قرار داده شد. محتویات کیت تا قبل از انجام آزمایش در دمای اتاق قرار گرفتند. ۵۰ μl از نمونه داخل چاهک های ۹۶ خانه‌ای کوت شده با آنتی بادی مذکور ریخته شدند. مقدار ۱۰۰ μl از آنتی بادی کونزوگه با hrp به همه‌ی چاهک‌ها

ی دامپزشکی دانشگاه تهران به‌طور تصادفی (۵۰۰ سر رت) انتخاب شدند. این حیوانات پس از انتقال به حیوان خانگی آزمایشگاه سورن و آشنایی با محیط جدید به‌طور تصادفی به ۵ گروه: دیابت+تزریق سلول اجدادی آندوتلیال+تمرین مقاومتی (DIR)، دیابت+تمرین مقاومتی (DIR)، دیابت+تزریق سلول اجدادی آندوتلیال (DI)، دیابتی کنترل به جهت کنترل گذر زمان (D) و دیابتی پایه به جهت پیش فرض‌ها، تقسیم شدند. آزمودنی‌ها در قفس‌های مجزا در شرایط کنترل شده‌ی محیطی دمای ۲۲ درجه و رطوبت ۵۰ و چرخه‌ی روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه‌ی موش، نگه‌داری شدند. اصول کدهای اخلاق و موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی توسط دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است (81. 8931. IR.IAU.K.REC).

روش‌های آزمایشگاهی و نمونه‌گیری خون القای دیابت

به منظور القای دیابت، پس از ۱۲ ساعت محرومیت رت‌ها از غذا، ۶۰ میلی‌گرم استرپتوزیتوسین به ازای هر یک کیلوگرم وزن رت، محلول در بافر سیترات با PH4/5 به‌درون صفاق تزریق گردید، STZ استرپتوزیتوسین دیابت با خصوصیات هیپرگلیسمی، نقص در ترشح انسولین و افزایش سطوح سایتوکاین‌های پیش التهابی ایجاد می‌کند و شایع‌ترین ابزار برای ایجاد دیابت نوع یک آزمایشگاهی است [۱۸]. ۷۲ ساعت پس از تزریق، با ایجاد جراحت کوچک بر ورید دمی رت‌ها توسط لانست، یک قطره خون بر روی گلوکومتر گذاشته شد و نوار توسط دستگاه گلوکومتر (GALA TD-4277 تایوان) خوانده شد. ملاک دیابتی شدن، قند خون مساوی یا بالاتر از ۱۲۵۰ mg/dl است [۳۸]. پس از بیهوشی رت‌ها توسط محلول کتامین و زایلامین و یوتانایز کردن به روش جابجا کردن، استخوان فمور آنها به‌صورت استریل قطع شد و پس از برداشت بافت‌های عضلانی و پیوندی اضافی، دو سر استخوان (اپی فیز) فمور به

² Dounce homogenizer

¹ bone cutter

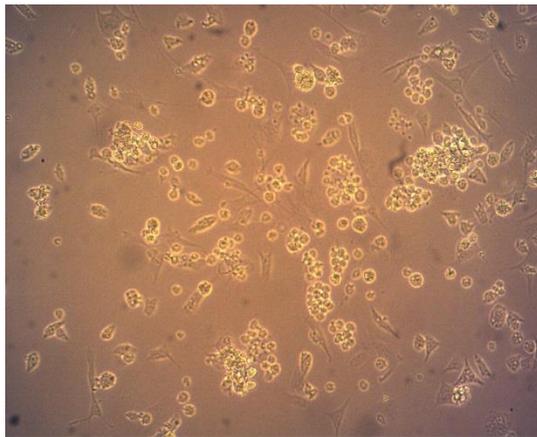
بین ست‌ها ۳ دقیقه استراحت بین جلسات تمرین‌ها ۴۸ ساعت در نظر گرفته شد. شدت تمرین در ۳ جلسه اول ۳۰٪ وزن بدن موش‌های صحرایی، در جلسات ۴-۶، ۵۰٪ وزن بدن، در جلسات ۷-۹، ۸۰٪ وزن بدن، در جلسات ۱۰-۱۴، ۱۰۰٪ وزن بدن در نظر گرفته شد. در جلسات ۱۵-۱۷ موش‌ها ۱۲۰٪ وزن بدن را تحمل کردند. در برنامه‌ی تمرینی از هیچ‌گونه شوک الکتریکی استفاده نشد [۲۰].

یافته‌ها

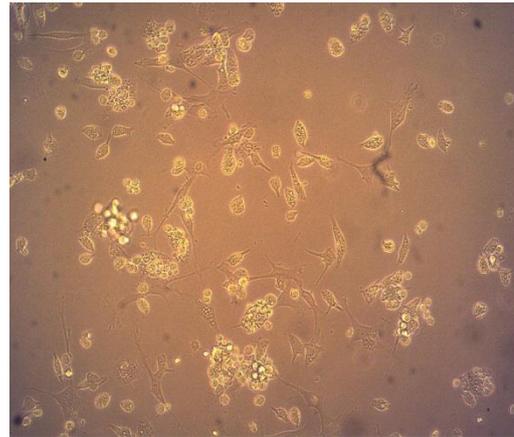
در مطالعه‌ی حاضر، سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در روز ۷ بعد از کشت، اشکال سوزنی به خود گرفتند که رفته رفته مورفولوژی سلول‌های اندوتلیال بالغ پیدا کردند و به حالت سنگفرشی در آمدند (شکل ۱ و ۲).

اضافه گردید و برای ۶۰ دقیقه در ۳۷ درجه انکوبه شدند. با الیزا و اثر ۵ بار هر بار ۲ دقیقه شستشوداده شدند. مقدار ۱۰۰ لاندا از مخلوط Chromogen و Chromogen Solution A و Solution B به همی چاهک‌ها اضافه شد و به مدت ۱۵ دقیقه دور از نور در ۳۷ درجه انکوبه شدند. مقدار ۵۰ لاندا از Stop Solution به همی ول‌ها اضافه گردید و توسط دستگاه الیزا DA-3200 در طول موج ۴۵۰ نانومتر خوانده شدند.

پروتکل تمرین: موش‌های صحرایی گروه ۲ و ۱ به مدت ۵ هفته در مجموع ۱۷ جلسه تمرین مقاومتی داشتند. دوره‌ی آشنایی موش‌های صحرایی با این نوع تمرین ۳ روز بود که ۴۸ ساعت قبل از تزریق STZ صورت گرفت. تمرین به وسیله‌ی یک نردبان با ارتفاع ۱ متر و با ۲۶ پله انجام شد. هر جلسه تمرین شامل ۵ ست با ۴ تکرار است، استراحت بین تکرارها ۶۰ ثانیه و



شکل ۲- حالت سنگفرشی سلول‌های اندوتلیال بالغ



شکل ۱- اشکال سوزنی سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال

سلول‌های بنیادی، دیابتی با تمرین مقاومتی، دیابتی با تزریق-تمرین مقاومتی و دیابتی کنترل نشان می‌دهد.

جدول ۱ میانگین و انحراف استاندارد مقادیر بیان مارکرهای آپتوتیک *Caspase7*, *Caspase3* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های گروه‌های سالم پایه، دیابتی پایه، دیابتی با تزریق

جدول ۱- توصیف متغیرهای تحقیق

| گروه | Caspase7 | | caspase3 | | گلوکز خون | |
|----------------------|----------|---------|----------|---------|-----------|---------|
| | انحراف | میانگین | انحراف | میانگین | انحراف | میانگین |
| پایه دیابتی | ۰/۰۳۱ | ۰/۰۶۸۷ | ۰/۰۷۶۴ | ۰/۱۰۳۶ | ۹/۱ | ۳۹۴ |
| دیابتی - کنترل | ۰/۰۴۸ | ۰/۲۱۶۷ | ۰/۱۰۰ | ۰/۸۲۴۲ | ۴۸/۰۲ | ۴۰۷ |
| دیابتی - تزریق | ۰/۰۵۲ | ۰/۲۱۸۳ | ۰/۱۰۲ | ۰/۴۹۹۰ | ۲۸/۱ | ۳۳۶ |
| دیابتی - تمرین | ۰/۰۵۸ | ۰/۲۰۰۱ | ۰/۰۴۰ | ۰/۲۸۰۸ | ۲۴/۴ | ۲۹۳ |
| دیابتی - تزریق-تمرین | ۰/۰۲۳ | ۰/۰۶۹۲ | ۰/۰۲۲ | ۰/۰۴۷۹ | ۳۱/۳ | ۱۷۵ |

نتایج تحلیل t- مستقل نشان داد بین بیان مارکر آپوتوتیک Caspase3 رت‌های سالم (M=۰/۰۲۲۱) و دیابتی (M=۰/۱۰۳۶۷) تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P=۰/۰۲۶، t(۱۰)=۲/۶۰). همچنین بین بیان مارکر آپوتوتیک Caspase7 رت‌های سالم (M=۰/۰۵۳۷) و دیابتی (M=۰/۰۶۸۷) تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (P=۰/۴۹۳، t(۱۰)=-۰/۷۱۱).

نتایج آزمون کالموگراف-اسمیرنف نشان داد که توزیع داده‌های متغیرهای تحقیق طبیعی بود (P>۰/۰۵). نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) در ردیف ۱ جدول ۲ نشان داد که اثر اصلی تمرین بر بیان Caspase7 در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی معنی‌دار است؛ یعنی، بین میانگین بیان Caspase7 رت‌های گروه تمرین (M=۰/۱۳۴۷، SD=۰/۰۸۰) و کنترل (M=۰/۲۱۷۳، SD=۰/۰۴۸) تفاوت معنی‌داری وجود دارد (F(۱, ۲۰)=۱۸/۲، P=۰/۰۰۰، η²=۰/۴۷). به عبارت دیگر، شش هفته تمرینات مقاومتی منجر به کاهش معنی‌دار میزان Caspase7 در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد. نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) در ردیف ۲

جدول ۲ نشان داد که اثر اصلی تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال بر میزان Caspase7 در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی معنی‌دار است؛ یعنی، بین میانگین میزان Caspase7 رت‌های گروه تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال (SD=۰/۰۸۷)، (M=۰/۱۴۳۸) و کنترل (SD=۰/۰۵۱، M=۰/۲۰۸۴) تفاوت معنی‌داری وجود دارد (F(۱, ۲۰)=۱۱/۰۸، P=۰/۰۰۳، η²=۰/۳۵). به عبارت دیگر، تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال منجر به کاهش معنی‌دار میزان Caspase7 در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد. نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) در ردیف ۳ جدول ۲ نشان داد که اثر تعاملی تمرین مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال بر میزان Caspase7 در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی معنی‌دار است (η²=۰/۰۷، F(۱, ۲۰)=۱/۶۶، P=۰/۲۱۲). به زبان ساده‌تر، تمرین مقاومتی با تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تنها تمرین مقاومتی یا تزریق، منجر به کاهش معنی‌داری میزان بیان Caspase7 در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد.

جدول ۲- نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) برای Caspase7

| منبع | SS | df | MS | F | Sig. | η² |
|-------------|-------|----|-------|-------|-------|------|
| تمرین | ۰/۰۴۱ | ۱ | ۰/۰۴۱ | ۱۸/۲ | ۰/۰۰۰ | ۰/۴۷ |
| تزریق | ۰/۰۲۵ | ۱ | ۰/۰۲۵ | ۱۱/۰۸ | ۰/۰۰۳ | ۰/۳۵ |
| تزریق×تمرین | ۰/۰۲۶ | ۱ | ۰/۰۲۶ | ۱۱/۶۶ | ۰/۰۰۳ | ۰/۳۶ |
| خطا | ۰/۰۴۵ | ۲۰ | ۰/۰۰۲ | | | |

تا تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال به‌طور محسوس کاهش یافته است در حالی که میانگین *Caspase7* گروه کنترل از بدون تزریق تا تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال تغییر اندکی یافته است (شکل ۳).

همانگونه که در شکل زیر مشاهده می‌کنید، میانگین *Caspase7* گروه تمرین (خط آبی) پایین‌تر از گروه کنترل (خط قرمز) است. همچنین، میانگین *Caspase7* در شرایط تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال پایین‌تر از شرایط بدون تزریق است. در نهایت، میانگین *Caspase7* گروه تمرین مقاومتی از بدون تزریق



شکل ۳- نمودار میانگین *Caspase7* در رت‌های دیابتی

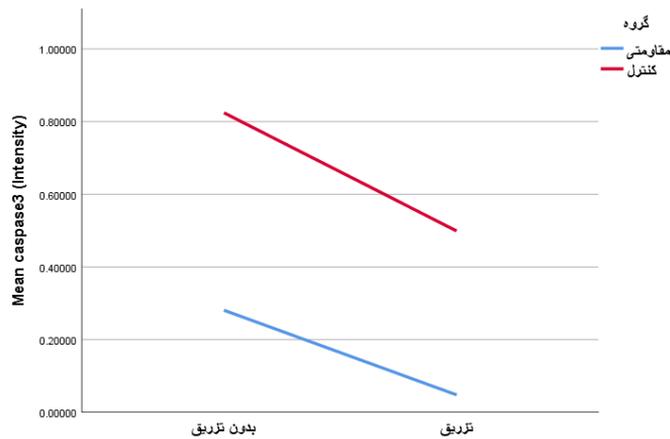
بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد. نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین × تزریق) در ردیف ۳ جدول ۳ نشان داد که اثر تعاملی تمرین مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال بر میزان *caspase3* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی معنی‌دار نیست ($\eta^2=0/10$ ، $P=0/151$ ، $r_0=2/22$). به عبارت دیگر، تمرین مقاومتی و تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تنها تمرین مقاومتی یا تزریق، برتری معنی‌داری بر میزان بیان *caspase3* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی نداشت.

همان‌گونه که در شکل ۴ مشاهده می‌کنید، میانگین *caspase3* گروه تمرین (خط آبی) از گروه کنترل (خط قرمز) پایین‌تر است. همچنین، میانگین *caspase3* در شرایط تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال (سمت راست) پایین‌تر از شرایط بدون تزریق (سمت چپ) است. در نهایت، روند تغییرات میانگین *caspase3* در گروه تمرین مقاومتی از عدم تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال تا تزریق مشابه گروه کنترل است (شکل ۴).

نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین × تزریق) در ردیف ۱ جدول ۳ نشان داد که اثر اصلی تمرین بر بیان *caspase3* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی معنی‌دار است؛ یعنی، بین میانگین بیان *caspase3* رت‌های گروه تمرین ($SD=0/125$ ، $M=0/1643$) و کنترل ($SD=0/195$ ، $M=0/6616$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($\eta^2=0/92$ ، $P=0/000$ ، $F_{(1, 20)}=258/5$). به عبارت دیگر، شش هفته تمرینات مقاومتی منجر به کاهش معنی‌دار میزان *caspase3* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد. نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین × تزریق) در ردیف ۲ جدول ۳ نشان داد که اثر اصلی تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال بر میزان *caspase3* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی معنی‌دار است؛ یعنی، بین میانگین میزان *caspase3* رت‌های گروه تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال ($SD=0/246$ ، $M=0/2734$) و کنترل ($SD=0/293$ ، $M=0/5525$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($\eta^2=0/80$ ، $P=0/000$ ، $F_{(1, 20)}=81/4$). به عبارت دیگر، تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال منجر به کاهش معنی‌دار میزان *caspase3* در

جدول ۳- نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) برای caspase3

| منبع | SS | df | MS | F | Sig. | η^2 |
|-------------|-------|----|-------|-------|-------|----------|
| تمرین | ۱/۴۸ | ۱ | ۱/۴۸ | ۲۵۸/۵ | ۰/۰۰۰ | ۰/۹۲ |
| تزریق | ۰/۴۶۷ | ۱ | ۰/۴۶۷ | ۸۱/۴ | ۰/۰۰۰ | ۰/۸۰ |
| تزریق×تمرین | ۰/۰۱۳ | ۱ | ۰/۰۱۳ | ۲/۲۲ | ۰/۱۵۱ | ۰/۱۰ |
| خطا | ۰/۱۱۵ | ۲۰ | ۰/۰۰۶ | | | |



شکل ۴- نمودار میانگین caspase3 در رت های دیابتی

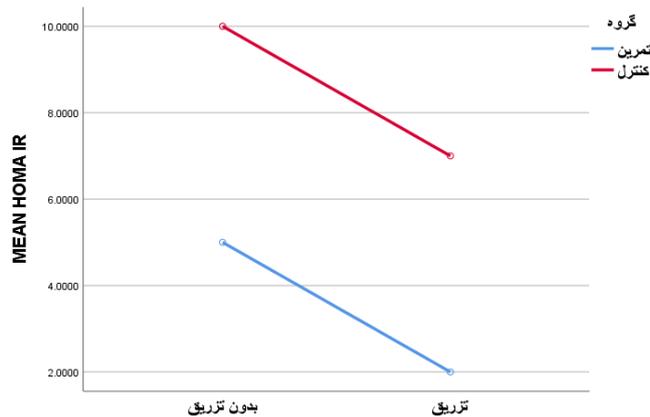
شد. در نهایت اثر تعاملی تمرین مقاومتی و تزریق سول های بنیادی اندوتلیال بر میزان بیان HOMA-IR در بافت عضله اسکلتی موش های دیابتی معنی دار نیست ($\eta^2=0/005$, $P=0/780$, $F_{(1,20)}=0/81$). به زبان ساده تر، تمرین مقاومتی با تزریق هم زمان سول های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تنها تمرین مقاومتی (یا تزریق)، بر میزان بیان فاکتور HOMA-IR بافت عضله اسکلتی موش های دیابتی، تأثیر معنی داری ندارد.

همان گونه که در شکل ۵ مشاهده می کنید، میانگین HOMA-IR گروه تمرین (خط آبی) پایین تر از گروه کنترل (خط قرمز) است که اثر تمرین را نشان می دهد. میانگین ها در شرایط تزریق سلول های بنیادی اندوتلیال (سمت راست نمودار) پایین تر از شرایط بدون تزریق (سمت چپ) هستند که اثر تزریق سلول های بنیادی را نشان می دهد. در نهایت، روند تغییرات میانگین HOMA-IR در گروه تمرین مقاومتی از عدم تزریق تا تزریق سلول های بنیادی اندوتلیال مشابه گروه کنترل است (شکل ۵).

نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) در جدول ۴ نشان داد که اثر اصلی تمرین بر بیان فاکتور HOMA-IR در بافت عضلانی رت های دیابتی القا شده با STZ معنی دار است؛ یعنی، بین میانگین بیان HOMA-IR رت های گروه تمرین ($M=4/29$, $SD=1/77$) و دیابتی کنترل ($M=9/21$, $SD=1/9$) تفاوت معنی داری وجود دارد ($\eta^2=0/85$, $P=0/000$, $F_{(1,20)}=92/6$). به عبارت دیگر، تمرین های مقاومتی منجر به کاهش معنی دار بیان فاکتور HOMA-IR در بافت عضلانی رت های دیابتی القا شده با STZ همچنین اثر اصلی تزریق سلول های بنیادی اندوتلیال بر بیان فاکتور HOMA-IR در بافت عضلانی رت های دیابتی القا شده با STZ معنی دار است. یعنی، بین میانگین میزان HOMA-IR رت های گروه تزریق سلول های بنیادی اندوتلیال ($M=5/33$, $SD=1/7$) و دیابتی کنترل ($M=8/16$, $SD=2/8$) تفاوت معنی داری وجود دارد ($\eta^2=0/65$, $P=0/000$, $F_{(1,20)}=30/6$). به عبارت دیگر، تزریق سلول های بنیادی اندوتلیال منجر به کاهش معنی دار بیان فاکتور HOMA-IR در بافت عضلانی رت های دیابتی القا شده با STZ

جدول ۴- نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) برای سطح HOMA-IR

| منبع | SS | df | MS | F | Sig. | η^2 |
|-------------|-------|----|-------|-------|-------|----------|
| تمرین | ۱۲۰/۹ | ۱ | ۱۲۰/۹ | ۹۲/۶ | ۰/۰۰۰ | ۰/۸۵ |
| تزریق | ۴۰/۰۷ | ۱ | ۴۰/۰۷ | ۳۰/۶ | ۰/۰۰۰ | ۰/۶۵ |
| تزریق×تمرین | ۰/۱۰۵ | ۱ | ۰/۱۰۵ | ۰/۰۸۱ | ۰/۷۸۰ | ۰/۰۰۵ |
| خطا | ۲۰/۸۹ | ۱۶ | ۱/۳۰ | | | |



شکل ۵- نمودار میانگین HOMA-IR در رت‌های دیابتی

بنیادی اندوتلیال منجر به کاهش معنی‌دار سطح گلوکز خون موش‌های دیابتی شد. در نهایت، اثر تعاملی تمرین مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال بر سطح گلوکز خون موش‌های دیابتی معنی‌دار نیست ($\eta^2=0/10$, $P=0/186$, $F_{(1,16)}=1/90$). به زبان ساده‌تر، تمرین مقاومتی با تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تنها تمرین مقاومتی (یا تزریق)، برتری معنی‌داری بر سطح گلوکز خون موش‌های دیابتی نداشتند.

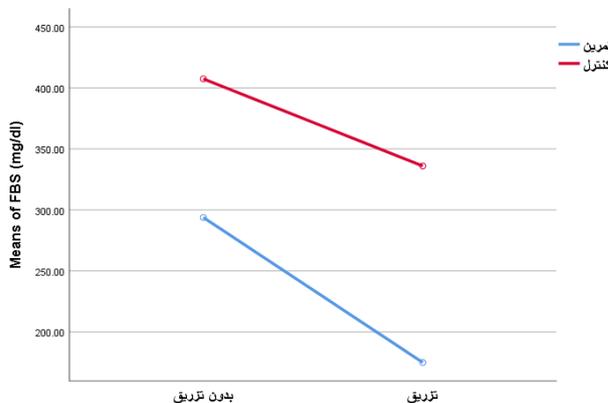
نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) در ردیف ۱ جدول ۵ نشان داد که اثر اصلی تمرین بر سطح گلوکز خون موش‌های دیابتی معنی‌دار است ($P=0/002=0/80$, $F_{(1,16)}=64/06$). به عبارت دیگر، شش هفته تمرینات مقاومتی منجر به کاهش معنی‌دار سطح گلوکز خون موش‌های دیابتی شد. به علاوه، اثر اصلی تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال بر سطح گلوکز خون موش‌های دیابتی معنی‌دار است ($\eta^2=0/65$, $F_{(1,16)}=30/7$, $P=0/000$). به عبارت دیگر، تزریق سلول‌های

جدول ۵- نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) برای سطح گلوکز خون

| منبع | SS | df | MS | F | Sig. | η^2 |
|-------------|----------|----|----------|-------|-------|----------|
| تمرین | ۹۴۲۵۶/۴ | ۱ | ۹۴۲۵۶/۴ | ۶۴/۰۶ | ۰/۰۰۰ | ۰/۸۰ |
| تزریق | ۴۵۲۲۰/۰۵ | ۱ | ۴۵۲۲۰/۰۵ | ۳۰/۷ | ۰/۰۰۰ | ۰/۶۵ |
| تزریق×تمرین | ۲۸۰۸/۴ | ۱ | ۲۸۰۸/۴ | ۱/۹۰ | ۰/۱۸۶ | ۰/۱۰ |
| خطا | ۲۳۵۴۲ | ۱۶ | ۱۴۷۱/۳ | | | |

تزریق است. در نهایت روند تغییرات میانگین سطح گلوکز خون در گروه تمرین مقاومتی از بدون تزریق تا تزریق سلول های بنیادی اندوتلیال مشابه تغییرات گروه کنترل است (شکل ۶).

همان گونه که در شکل ۶ مشاهده می کنید، میانگین سطح گلوکز خون گروه تمرین (خط آبی) پایین تر از گروه کنترل (خط قرمز) است. همچنین، میانگین سطح گلوکز خون در شرایط تزریق سلول های بنیادی اندوتلیال پایین تر از شرایط بدون



شکل ۶- نمودار میانگین سطح گلوکز خون در رت های دیابتی

دیگری که بر روی رت ها انجام شد، به دنبال ۱۰ هفته فعالیت هوازی با شدت متوسط، کاهش معنی دار سطوح کاسپاز ۳ و ۹ مشاهده شد [۲۲]. Kazemi و Mirzazadeh نیز در پژوهشی با هدف بررسی تأثیر یک دوره تمرین استقامتی بر میزان پروتئین کاسپاز ۳ و ۹ بافت تومور موش های مبتلا به سرطان پستان، افزایش بیان کاسپاز ۳ و ۹ را گزارش کردند [۲۳]. با توجه به نتایج متناقض می توان بیان کرد که شاید تفاوت در پارامترهای تمرینی (شدت، مدت و...) و نوع آزمودنی و همچنین بافت مورد بررسی باعث مغایرت در نتایج شده است. در زمینه ی افزایش مقادیر شاخص های آپوپتوز به دنبال فعالیت ورزشی، اگرچه سازکارهای متعددی مانند تغییر مستقیم در بیان ژن های مربوط به آپوپتوز، آزادسازی عوامل آپوپتوتیک میتوکندری، تغییرات تولید Ros (Reactive oxygen species) و وضعیت ضد اکسایشی مطرح شده است ولی هنوز ابهامات بسیاری در این زمینه وجود دارد [۲۴]. تمرینات ورزشی با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی و تعدیل استرس اکسایشی باعث کاهش ژن های پیش آپوپتوزی می شوند [۲۵]. فعالیت ورزشی از طریق کاهش پروتئین پرو آپوپتوتیک Bax و افزایش پروتئین ضد آپوپتوتیک Bcl-2 و در

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که بعد از ۱۷ جلسه تمرین مقاومتی بین میانگین *caspase3* گروه تمرین مقاومتی با تزریق هم زمان سلول های بنیادی و گروه تمرین تفاوت معنی داری مشاهده نشد. همچنین نتایج تحقیق نشان داد که تمرین مقاومتی با تزریق هم زمان سلول های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تنها تمرین مقاومتی یا تزریق، منجر به کاهش معنی داری میزان بیان *Caspase7* در بافت عضله ی اسکلتی موش های دیابتی شد. Ko و همکاران گزارش کردند، شش هفته فعالیت هوازی با شدت پایین موجب کاهش سلول های آپوپتوز در بافت قلب رت های مسن می شود [۲۱]. Mejías-Peña و همکاران نیز نشان دادند که هشت هفته تمرینات مقاومتی میزان نسبت کاسپاز ۱ - به پروکاسپاز و نیز نسبت میزان Bcl-2 و کاسپاز ۳ - را کاهش می دهد. نتایج این تحقیق نشان داد که تمرینات مقاومتی در افراد سالمند باعث کاهش فرایند آپوپتوز می شود. Mejías-Peña و همکاران نیز نشان دادند که هشت هفته تمرینات مقاومتی در افراد سالمند، موجب کاهش معنی دار نسبت کاسپاز ۱ - به کاسپاز ۳ - می شود [۱۳]. در پژوهش

کاهش داده و مقاومت به انسولین را در دیابت نوع دو معکوس می‌نماید و بدین‌وسیله می‌تواند یک روش درمانی جایگزین برای درمان دیابت باشد [۳۶]. همچنین Vrtovec و همکاران در گروه مقاومت به انسولین خود، بهبود بسیج سلول‌های بنیادی و پاسخ بالینی حفظ شده به سلول درمانی را نشان دادند [۳۷].

مطالعات قبلی ورزش را وسیله‌ای برای کنترل (T1D) توصیه کردند و مطالعات تجربی نشان می‌دهد که ترکیبی از سلول‌های بنیادی و ورزش نتیجه‌ی بهتری را به همراه دارد [۳۸]. همسو با پژوهش حاضر محققین در سال ۲۰۱۵ به بررسی تأثیر دو نوع تمرین مقاومتی و هوازی بر سلول‌های اندوتلیال پیش‌ساز در دیابت پرداختند و عنوان کردند در بعضی از موارد ورزش باعث تحریک و حرکت EPCs در مغز استخوان می‌شود و ناهم‌سو با پژوهش حاضر ورزش نتوانست EPCs را در گروه دیابت نوع یک تغییر دهد. اما در گروه کنترل مقادیر EPCs بعد از تمرین هوازی کاهش و پس از تمرین مقاومتی افزایش یافت [۳۹]. همسو با این پژوهش، مطالعه‌ای نشان داد که با انجام فعالیت بدنی با دو شدت متفاوت ۶۰ و ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و تأثیر آن بر سلول‌های بنیادی خون‌ساز CD34، میزان EPC به‌طور معنی‌داری افزایش یافت [۴۰]. عملکرد سلول‌های EPC نیز در مطالعاتی توسط Xia Dai در سال ۲۰۲۰ بررسی شد، در این پژوهش موش‌ها به تمرین هوازی (AT) و تمرین مقاومتی (RT) و تمرین مقاومتی و ترکیبی (A+R) پرداختند، افزایش در پرولیفراسیون، مهاجرت و تکثیر EPCs در گروه‌های تمرین بیش از گروه کنترل بود و گروه ترکیبی (A+R) نسبت به گروه (R) و (A) در بهبود عملکرد سلول‌های EPC در موش‌های دیابتی مؤثرتر بوده است [۴۱].

در رابطه با شاخص‌های مربوط به آپوپتوز عضله‌ی نعلی، یافته‌ها نشان داد که پس از ۱۷ جلسه تمرین مقاومتی، تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال و تمرینات مقاومتی و همچنین تمرینات مقاومتی با تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال به‌طور جداگانه منجر به افزایش میزان بیان پروتئین BCL2 و caspase3 در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد.

نتیجه مهار آزاد سازی سیتوکروم c، مانع فعال شدن کاسپاز ۹ می‌شود. کاسپاز ۹ نیز با فعال‌سازی کاسپاز ۳ می‌تواند منجر به تنظیم مثبت روند آپوپتوز شود [۲۶]. فعالیت ورزشی می‌تواند با کاهش فعالیت کاسپاز اجرایی ۳ از دو مسیر داخلی و خارجی مانع آپوپتوز و قطعه قطعه شدن DNA شود [۲۷]. پژوهش‌های اخیر نشان می‌دهد که بهبود عملکرد آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از جمله فعالیت Mn SOD (manganese superoxide dismutase) در آپوپتوز نقش داشته باشد. این یک دیدگاه مهم است که اهمیت ورزش درمانی را برای بهبود سیگنال‌دهی آنتی‌اکسیدان به‌عنوان عاملی برای جلوگیری از آپوپتوز برجسته می‌کند [۲۸]. در این راستا نتایج مطالعه‌ای نشان داد که ۶ هفته تمرین هوازی بر کاهش بیان ژن کاسپاز ۳ منجر شد [۲۹]. همچنین Kwak و همکاران اشاره داشتند که تمرین هوازی میزان پروتئین ضد آپوپتوزی Bcl-2 را افزایش داده درحالی‌که به‌طور مشخصی قطعه قطعه شدن DNA، فعالیت کاسپاز ۳، پروتئین Bax و نسبت Bax /Bcl2 را در عضلات ساق پا و نعلی موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد [۳۰].

تأثیر تمرین‌های ورزشی در عملکرد بهتر انسولین مشخص شده است و پژوهش‌های متفاوت در زمینه‌ی تمرین‌های مقاومتی در بهبود تحمل گلوکز و تعدیل مقاومت انسولین در آزمودنی‌های دیابتیک [۳۱، ۳۲] مشخص کرده است که فعالیت بدنی با استفاده از افزایش گیرنده‌ی انسولین و ناقل گلوکز GLUT4 بهبود پیام‌رسانی داخل سلولی انسولین، افزایش تحویل گلوکز به عضله و کاهش تجمع تری‌گلیسرید در سلول‌های عضلانی، مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشد [۳۳]. همچنین برخی از پژوهشگران نیز اظهار داشتند که یک جلسه تمرین مقاومتی همانند یک جلسه تمرین استقامتی، حساسیت انسولینی را تحریک می‌کند که با افزایش بیان GLUT4 عضله مرتبط است [۳۴]. در حمایت از این مفهوم برخی دیگر از محققین در مطالعه‌ی روی ۲۰ زن چاق و غیر فعال، به بررسی اثر تمرین‌های مقاومتی بر شاخص مقاومت به انسولین پرداختند و اظهار داشتند که این تمرین‌ها می‌تواند باعث کاهش معنی‌دار شاخص مقاومت به انسولین شود [۳۵]. مطالعه‌ای هم نشان داد که تزریق وریدی این سلول‌های بنیادی سطح گلوکز خون را

بنیادی ممکن است به عنوان یک مداخله در جهت کاهش آپوپتوز عضله‌ی نعلی توصیه شود. با این حال اظهار نظر قطعی نیازمند انجام تحقیقات و مطالعات بیشتر است. پیشنهاد می‌شود در زمینه‌ی تأثیر تمرینات ورزشی مقاومتی بر آپوپتوز تحقیقاتی طراحی و انجام شود که امکان اندازه‌گیری شاخص‌های بیشتری از آپوپتوز در آنها وجود داشته باشد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از مدیریت دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج و مدیریت آزمایشگاه تحقیقاتی سورن بابت همکاری در زمینه‌ی اجرای این پروژه قدردانی و تشکر می‌شود.

نتایج این آزمون همچنین نشان داد که تمرین مقاومتی، نسبت به تزریق سلول‌های بنیادی، منجر به افزایش معنی‌دار میزان caspase3 در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد و نیز تمرین مقاومتی با تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تزریق، منجر به افزایش معنی‌دار میزان caspase3 در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد. همچنین نتایج تحقیق نشان داد که تمرین مقاومتی با تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تنها تمرین مقاومتی یا تزریق، منجر به کاهش معنی‌داری میزان بیان Caspase7 در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده در این تحقیق، تمرینات مقاومتی منظم دارای شدت و مدت مناسب به همراه تزریق سلول‌های

مآخذ

1. Kelleher AR, Fairchild TJ, Keslacy S. STZ-induced skeletal muscle atrophy is associated with increased p65 content and downregulation of insulin pathway without NF-kappaB canonical cascade activation. *Acta Diabetol* 2010; 47 (4) : 315-32.
2. Morgan JE, Zammit PS. Direct effects of the pathogenic mutation on satellite cell function in muscular dystrophy. *Experimental cell research* 2010; 316(18):3100-3108.
3. Brüne B, Hartzell P, Nicotera P, Orrenius S. Spermine prevents endonuclease activation and apoptosis in thymocytes. *Experimental cell research* 1991;195(2):323-9
4. Norouzi Kamareh MH, Zolfaghari MR, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J. Effect of 12 weeks moderate intensity resistance training and green tea extract on cardiac caspase-3 expression and telomerase enzyme content in aged male rats. *SPJ* 2018;10(39): 107-26. [In Persian].
5. Koundourakis NE, Avgoustinaki PD, Malliaraki N, Margioris AN. Muscular effects of vitamin D in young athletes and non-athletes and in the elderly. *Hormones* 2016;15(4):471-88.
6. Yao Y, Cui X, Al-Ramahi I, Sun X, Li B, Hou J, Difiglia M, Palacino J, Wu ZY, Ma L, Botas J, Lu B. A striatal-enriched intronic GPCR modulates huntingtin levels and toxicity *Elife* 2015; 4;4:e05449.
7. Mahrou M, Gaeini A, Javidi M, Chobbineh S. Changes in stimulating factors of angiogenesis, induced by progressive resistance training in diabetic rats. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders* 2014;14(1):1-8
8. Smith GA, Fearnley GM, Harrison MA, Tomlinson DC, Wheatcroft SB, Ponnambalam S. Vascular endothelial growth factors: multitasking functionality in metabolism, health and disease. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38(4):753-63.
9. Safarzade A, Gharakhanlou R, Hedayati M, Talebi Garakani E. Effects of 3 Resistance Training Programs on Serum Vaspin, hs-CRP and TNF- α Concentrations in the Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Journal of Applied Exercise Physiology* 2014; 8(16): 87-100
10. Irvine C, Taylor NF. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Aust J Physiother* 2009; 55(4): 237-46.
11. Sari-Sarraf V, Amirsasan R, Sheikholeslami-Vatani D, Faraji H. Effect of creatine supplementation on the factors involved in apoptosis-related process (Bax, Bcl-2) and their ratio (Bcl-2/Bax) during acute resistance exercise in middle-aged men. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci* 2016; 21(4): 17-28. [In Persian].
12. Moradian F, Nazarali P, Alizadeh R. The Effect of Eight Weeks of Endurance and Resistance Training

- on Apoptotic Indexes in Young Men. *Journal of Isfahan Medical School* 2018; 36(486):845-52.
13. Mejías-Peña Y, Estébanez B, Rodríguez-Miguel P, Fernandez-Gonzalo R, Almar M, de Paz JA, et al. Impact of resistance training on the autophagy-inflammation-apoptosis crosstalk in elderly subjects. *Aging* 2017; 9(2):408-418.
 14. Sharafi H, Rahimi RJTJoS, Research C. The effect of resistance exercise on p53, caspase-9, and caspase-3 in trained and untrained men. *J Strength Cond Res* 2012; 26(4):1142-8.
 15. Hasani S, Habibian MJ. The effect of regular high-intensity interval exercise on some apoptotic factors in the brain tissue of old female rats. *FEYZ JUNE-JULY 2018*, 2018; 22(2):128-133.
 16. Abadi N, Bashiri. The effect of three-month aerobic training on the expression of AIF and caspase-9 gene in male rat soleus muscle. *JABS* 2017; 7(2): 257-264.
 17. Dashtiyan AA, Afzalpour ME, Tanideh N. The comparison of the effect of vitamin E on the expression of p53/PTEN of prostate gland of male rats in two groups of intensive continuous and intermittent exercise training. *JABS* 2017; 7(3): 406-415.
 18. Ozkol H, Tuluce Y, Dilsiz N, Koyuncu I. Therapeutic potential of some plant extracts used in Turkish traditional medicine on streptozocin-induced type 1 diabetes mellitus in rats. *J Membrane Biol* 2013; 246(1):47-55.
 19. Xianghui Gong Bin Li, Yongxing Yang, Yan Huang, Yan Sun, Meili Liu, Xiaoling Jia, et al. Bone marrow derived endothelial progenitor cells retain their phenotype and functions after a limited number of culture passages and cryopreservation. *Cytotechnology* 2018; 71(1): 1-14.
 20. Molanouri S, Mohammad H, Mahdavi M, Gharakhanlou R, et al. Influence of Resistance Training on IL-15 mRNA Expression and the Protein Content in Slow and Fast Twitch Muscles of Diabetic Rats. *Endocrinology and Metabolism* 2012; 14(2):185-192. [In Persian].
 21. Ko I-G, Kim S-E, Kim C-J, Jee Y-SJ. Treadmill exercise alleviates aging-induced apoptosis in rat cardiac myocytes. *International Journal of Gerontology* 2013; 7(3):152-157.
 22. Huang CY, Lin YY, Hsu CC, Cheng SM, Shyu WC, Ting H, et al. Antiapoptotic effect of exercise training on ovariectomized rat hearts. *J Appl Physiol* 2016; 121(2):457-65.
 23. Kazemi A, Mirzazadeh E. The Effect of Endurance Training on Tumor Tissue Levels of Caspase-3 and Caspase-9 in Mice with Breast Cancer. 2018.
 24. McMillan EM, Graham DA, Rush JW, Quadrilatero. Decreased DNA fragmentation and apoptotic signaling in soleus muscle of hypertensive rats following 6 weeks of treadmill training. *J Appl Physiol* 2016; 121(2):457-65.
 25. iuseppe M, Rosa I, Marta AS, Paola CJOJoA. *Apoptosis and Skeletal Muscle in Aging* 2015; 4(02):41-6.
 26. Huang PH, Huang CY, Chen MC, Lee YT, Yue CH, Wang HY, et al. Emodin and aloe-emodin suppress breast cancer cell proliferation through ER α inhibition. *Evid Based Complement Alternat* 2013; 2013:376123.
 27. Jabbari SE, Gholami M, Nikbakht H, Shakeri N, Ghazalian. Effect of Aerobic Training and L-Carnitine Supplementation on Hepatic Oxidative Stress Factors in Diabetic Rat. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity* 2020; 12(1):22-9.
 28. Jabbari SE, Gholami M, Nikbakht H, Shakeri N, Ghazalian F. Effect of aerobic training and L-carnitine supplementation on some apoptotic factors in diabetic rat liver. *Razi Journal of Medical Sciences* 2019; 26(7):131-140.
 29. Akbari M, Shahidi F, Rajabi H, Kashef M, Mazaheri Z. The simultaneous effect of six weeks forced swimming and crocin supplementation on the expression of 3- cardiomyocyte genes 3 in male rats infected with hydrogen peroxide. *Razi JMS* 2018; 25(9):26-37
 30. Kwak HB. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. *J Exer Rehabil* 2013; 9(2):212-219.
 31. Eriksson J, Tuominen J; Valle T; Sundberg S, Sovijari A; Lindholm H, et al. Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? *Horm Metab Res* 1998; 30(1):37-41.
 32. Fenkci S, Sarsan A, Rota S and Ardic F. Effects of Resistance or Aerobic Exercises on Metabolic Parameters in Obese Women Who Are Not on a Diet. *Adv Ther* 2006; 23(3):404-13.
 33. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 1985; 93(2):788-96.
 34. Koopman R, Manders RJ, Zorenc AH, Hul GB, Kuipers H, Keizer HA, van Loon LJ. A single session of resistance exercise enhances insulin sensitivity for at least 24 h in healthy men. *Eur J Appl Physiol* 2005; 94(1-2): 180-7.
 35. Rezaeian N, Ravasi A, Soori R, Akbarnezhad A, Mirshafiey S, Towfighi F. Effect of Resistance Training on Serum Levels of Adipolin and Insulin Resistance in Obese Women (Running title: Adipolin and resistance training). *Sport Biosciences (Harakat)* 2020; 12(1):1-16.
 36. Sun Y, Shi H, Yin S, et al. Human Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes Alleviate Type 2 Diabetes Mellitus by Reversing Peripheral Insulin Resistance and Relieving β -Cell Destruction. *ACS Nano* 2018; 12(8):7613-7628.
 37. Vrtovec B, Sever M, Jensterle M, et al. Efficacy of cd34+ stem cell therapy in nonischemic dilated cardiomyopathy is absent in patients with diabetes but preserved in patients with insulin resistance.

- Stem Cells Translational Medicine* 2016; 5(5):632-638.
38. Mohamed MT, Embaby EA, Labib A, EL-Husseiny M, et al. Effects of exercise in combination with autologous bone marrow stem cell transplantation for patients with type 1 diabetes. *Physiother Theory Pract* 2018; 35(12):1-10
39. D Schaan B, Waclawovsky G, Umpierre D, R Figueira F, S delima E, P Alegretti A et al, A single session of aerobic or resistance exercise modifies the endothelial progenitor cell levels in healthy subjects, but not in individuals with type1 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2015; 7(Suppl 1): A25
40. Sharifi F, Khosravi N, Ravasi A. The effect of the intensity of various physical activities on hematopoietic stem cells CD34 + and its relationship Cardiovascular risk factors in women. *Journal of Exercise Physiology and Physical Activity* 2010; 1(2) 393-400 [In Persian].
41. Xia Dai, Lu Zhai, Qiang Su, BeiBei Lu, Chun Wei, Yuhua Liu et al. Effect of Aerobic and Resistance Training on Endothelial Progenitor Cells in Mice with Type 2. Diabetes. *Cell Reprogram* 2020; 22(4): 189-197.

Simultaneous Effect of Resistance Training and Stem Cell Injection on Blood Glucose Levels, Insulin Resistance, Caspase 3 And 7 As Indicators of Skeletal Muscle Apoptosis in STZ-Induced Male Diabetic Rats

Masomeh Sarmadiyan¹, Eidy Alijani^{1*}, Foud Fazalhi¹, Davood Khorshidi¹

1. Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Karaj Islamic Azad University, Karaj, Iran

ABSTRACT

Background: The aim of the present study was to investigate the simultaneous effect of resistance training and stem cell injection on the levels of some indicators of skeletal muscle apoptosis in STZ-induced diabetic male rats.

Methods: In this study, 30 rats were randomly divided into 5 groups. Rats in the diabetic group and the diabetic group + stem cell injection had a total of 17 sessions of resistance training for 5 weeks. The training period for rats with this type of training was 3 days, which was done 48 hours before STZ injection. Western blotting was used to evaluate the changes in Caspase7 and caspase3. The data were analyzed using two-factor analysis of variance test with SPSS software version 19 at a significance level of $\alpha \leq 5\%$.

Results: The results of the present study showed that there was no significant difference between the mean of caspase3 in the resistance training group with simultaneous injection of stem cells and the training group. Also, resistance training with simultaneous injection of endothelial stem cells, compared to resistance training or injection alone, led to a significant reduction in Caspase7 expression in skeletal muscle tissue of diabetic rats.

Conclusion: Based on the results of this study, it can be stated that resistance training or injection of endothelial progenitor cells can stimulate apoptosis in skeletal muscle.

Keywords: Resistance training, Endothelial progenitor cells, Apoptosis, Diabetes

* Amir Almonin University Complex, end of Rajai Shahr, Intersection of Moazen and Esteghlal Blvd, Karaj, Iran. Tel: +989121267116, Email: eidyalijani@yahoo.com

