مجله دیابت و متابولیسم ایران. مرداد و شهریور ۱۴۰۱؛ دوره ۲۲ (شماره ۳) ۱۹۸-۱۸۵

مقاله پژوهشی

تأثیر هم‌زمان تمرینات مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی برسطوح گلوکز خون و بیان پروتیین STZ از شاخص‌های آپوپتوز عضله‌ی اسکلتی در رت‌های نر دیابتی القاء شده با Bcl2 و Bax

معصومه سرمدیان[۱]، عیدی علیجانی[۱*]، فواد فیض الهی[۱]، داود خورشیدی[۲]

چکیده

مقدمه: دیابت نوع یک اختلالی است که بر اثر تخریب خود ایمنی سلول‌های مولد انسولین پانکراس به‌وجود می‌آید. پروتئین‌های Bax و Bcl2 نقش مهمی در ایجاد فرایند آپوپتوز دارد.

روش‌ها: در پژوهش حا ضر تعداد ۳۰ سر رت نر نژاد ویستار از میان رت‌های موجود (۵۰۰ رت) در آزمایشگاه با وزن تقریبی ۲۰± ۲۰۰ به‌طور تصادفی انتخاب شدند. آزمودنی‌ها پس از ۲ هفته آشنایی با محیط به ۵ گروه ٦ تایی شامل (دیابت + تزریق، تمرین مقاومتی) و (دیابت + تمرین مقاومتی) و (دیابت +تزریق) و (دیابتی کنترل به جهت کنترل گذرزمان) و (دیابتی سالم) در شرایط یکسان آزمایشگاهی تقسیم شدند و توسط تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (stz) (٦۰ mg/kg) به دیابت نوع یک مبتلا شدند. موش‌های صحرایی گروه دیابتی و گروه دیابت + تزریق سلول‌های بنیادی به‌مدت ۵ هفته در مجموع ۱۷ جلسه‌ی تمرین مقاومتی داشتند. تحقیق حاضر از نوع بنیادی و به روش تجربی انجام شد. ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین سطح گلوکز خون و میزان بیان پروتیین Bax و Bcl2 در بافت عضله‌ی به روش الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که بین میانگین Bax و Bcl2 گروه تمرین مقاومتی با تزریق هم‌زمان سلول‌های بنیادی و گروه تمرین تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اجرای ۱۷ جلسه‌ی تمرین مقاومتی به تنهایی و به همراه تزریق سلول‌های بنیادی بر میزان بیان پروتیین Bax و Bcl2 مؤثر بود، اما تمرین به تنهایی و تمرین به همراه سلول‌های بنیادی تأثیر معنی‌داری بر بیان فاکتورهای نامبرده نداشت.

واژگان کلیدی: آپوپتوز، دیابت نوع یک، سلول‌های بنیادی، تمرین مقاومتی، Bax 2، Bcl

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه، ساوه، ایران

*نشانی: کرج، رجایی شهر، بلوار مؤذن، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن: ۰۹۱۲۱۲٦۷۱۱٦، پست الکترونیک: eidyalijani@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۲۶ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۴۰۱/۰۶/۰۲** **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۱۵**

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]

مقدمه

دیابت نوع یک، یک بیماری خودایمنی محدود به عضو با واسطه ی لنفوسیت‌های T است. تخریب ایمونولوژیک سلول‌های بتای پانکراس موجب نقص در ترشح انسولین و در نتیجه افزایش قند خون در این بیماران می‌گردد [۱]. دیابت می‌تواند باعث صدمه بافتی و مرگ سلولی یا آپوپتوز شود. آپوپتوز مرگ برنامه‌ریزی و به‌طور کامل حفاظت شده‌ی سلولی است که نقش مهمی را در رشد و نمو اندام‌ها، هومئوستاز و انهدام سلول‌های فرسوده ایفا می کند [۲].

فرآیند آپوپتوز سلولی توسط برخی پروتئین‌های میتوکندریایی شامل پروتئین‌های خانواده‌ی B-cell lymphoma-2، (Bcl-2) که به دو بخش پروتئین‌های ضدآپوپتوتیک و پروتئین‌های پیش آپوپتوتیک تقسیم می‌شوند، تنظیم می‌گردد که در تسریع شروع یا ممانعت از ایجاد آن نقش اصلی را دارند [۳، ٤] درحالی‌که پروتئین های ضدآپوپتوتیک، آپوپتوز را با جلوگیری از رهاسازی سیتوکروم c از میتوکندری تنظیم می‌کنند، پروتئین‌های پیش آپوپتوتیک موجب تسریع رهاسازی آن می‌شوند [۳]. تعادل بین پروتئین‌های پیش آپوپتوتیک و پروتئین‌های ضد آپوپتوتیک یکی از فاکتورهای اصلی مشخص کننده‌ی است که سلول زنده می‌ماند یا دچار آپوپتوز می‌گردد [۵]. B-cell lymphoma2 با وزن 24 کیلو دالتون یکی از معروف‌ترین پروتئین‌های مهارکننده‌ی آپوپتوز است که علاوه بر جلوگیری از آزادسازی سیتوکروم c از میتوکندری، از طریق حفظ یکپارچگی غشائ میتوکندری با خارج ساختن یون های H+، به Apoptotic protease activating factor 1 متصل می شود و فعال‌سازی کاسپاز 4 را مهار می‌کند [۳]. با این وجود پروتئین BCL2 Associated X با وزن 29 کیلو دالتون می‌تواند عمل مثل BCL2 را خنثی کند [٦]. به این دلیل در بیشتر مطالعات، جهت سنجش آپوپتوز هردوی این دو فاکتور را ارزیابی می‌کنند [۷]. Bax از شناخته شده‌ترین ژن‌های درگیر در مرگ سلولی است و در پروموتور این ژن توالی شناسایی P53 وجود دارد که باعث می‌شود این ژن در پی آسیب‌های DNA و در پی فعال شدن P53 بیان شود [۸]. به‌دنبال تجمع Bax در میتوکندری، با تضعیف غشاء آن و ایجاد یک کانال در غشاء، باعث آزاد شدن سیتوکروم c می شود که در نهایت آبشار کاسپازی (کاسپاز ۹ و درنهایت کاسپاز ۳) را فعال می‌کند و موجب آپوپتوز می‌گردد.

با درک این که نقص در آپوپتوز می‌تواند در بروز بیماری‌ها نقش ایفا کند، علاقه به کنترل آپوپتوز به‌صورت تصاعدی در بین محققان بررسی کننده‌ی بیماری‌ها رو به افزایش است. با توجه القاء آپوپتوز در بافت‌های مختلف بدن از جمله عضلات اسکلتی، بنابراین پژوهشگران همواره به‌دنبال اتخاذ راهکارهای مناسب برای پیشگیری از آپوپتوز و بیماری‌های مختلف عضلانی مرتبط با آن هستند [۹]. انجام تمرینات ورزشی با شدت متوسط و مداوم احتمالاً موجب کاهش آپوپتوز در بافت‌های مختلف می‌شود [١٤–١٠]. در این زمینه Kwak و Brentnall نیز تحقیقاتی را انجام دادندکه نتایج تحقیقات آنها کاهش برخی از فاکتورهای آپوپتوزی را نشان می دهد.[١٦–١٥]. در این راستا Vainshtein و همکاران اشاره داشتند که ۱۰ هفته تمرین روی چرخ گردان موجب کاهش نسبت Bax/Bcl-2 در عضله‌ی نعلی موش‌های صحرایی نر تمرین کرده در مقایسه با موش‌های صحرایی تمرین نکرده شد [۱۳]. در تحقیقات نشان داده شده است که تمرینات ورزشی مقاومتی باعث افزایش توده‌ی عضلانی، قدرت و عملکرد عضلات در افراد دیابتی می‌شود [۱۷]. همچنین، تمرینات ورزشی مقاومتی می‌توانند باعث افزایش عملکرد انسولین در عضله‌ی اسکلتی شود [۱۸]. 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 [۱۹]. در حالت طبیعی، بین عوامل مهاری و محرک‌های آپوپتوز تعادل برقرار است، اما همواره در موقعیت‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی این تعادل برهم می‌خورد که یکی از این موقعیت‌ها، فعالیت بدنی است. احتمال می‌رود فعالیت‌های ورزشی با تأثیر بر مهم‌ترین عوامل مؤثر بر فرآیند آپوپتوز بتواند باعث جلوگیری از مرگ سلولی شود [۲۰].

تحقیقات نشان اند که با سلول درمانی و استفاده از سلول‌ها به‌ویژه سلول‌های اجدادی اندوتلیال برای ترمیم بافت‌های از دست رفته، نتایج مفیدی به‌دست آمده است [۲۱]. در سال‌های اخیر استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان دیابت مورد توجه خاصی قرار گرفته است. سلول‌های بنیادی سلول‌های نابالغی هستند که قابلیت تبدیل

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]

به سلول‌ها و بافت‌های مختلف را دارند. مطالعات جدید نشان داده است که سلول‌های اجدادی اندوتلیال باعث کاهش سطوح گلوگز بیشتر از طریق تأثیر در غدد پاراکرین تا تأثیر مسقیم بر سلول‌های مولد انسولین می‌شود [۲۲].

مطالعه‌هایی با پیشینه‌ی نزدیک به ۵۰ سال نشان داده‌اند سلول‌های بنیادی می‌توانند تقسیم‌های مکرر انجام دهند و بدون تمایز بمانند. اما درصورتی‌که محرک خاص برای بیان ژن‌های کلیدی در محیط وجود داشته باشد، قادر به تمایز به انواع مختلف سلول‌های اختصاص یافته هستند [۲۳]. به این ترتیب، تلاش برای استفاده از سلول‌های اجدادی اندوتلیال به‌منظور جایگزینی سلول‌های از کار افتاده و بدخیم در سطح مطالعه‌های آزمایشگاهی، و نیز به تعداد کم در مطالعه‌های بالینی به‌کار رفته است. به‌منظور دستیابی به سلول‌های بنیادی که بتوانند به سلول‌های بتا تمایز پیدا کنند، ابتدا سلول‌های بنیادی بالغ لوزالمعده و سپس مغز استخوان، کبد و روده‌ی باریک مورد بررسی قرار گرفتند و یافته‌های به نسبت خوبی در تجربه‌های حیوانی به‌دست آمد [۲۵، ۲٤].

تحقیقات زیادی نشان دادند که تزریق سلول‌های بنیادی در درمان دیابت نوع یک می‌تواند مفید باشد. برخی از مطالعات نیز نشان می‌دهد که ترکیبی از سلول‌های اجدادی اندوتلیال و ورزش نتیجه ی بهتری را به همراه خواهد داشت [۲٦]. ورزش ممکن است از طریق بهبود بازسازی اندوتلیال (افزایش تعداد و عملکرد سلول های بنیادی) از وخیم شدن بیماری دیابت جلوگیری کند [۲۷].

علی‌رغم نقش مهمی که پروتئین‌های پیش آپوپتوتیک و ضد آپوپتوتیک در آپوپتوز سلولی دارند، تا کنون پژوهشی یافت نشده که تغییرات این پروتئین‌ها را در پاسخ به تمرینات مقاومتی و تزریق سلول‌های بنیادی بررسی کرده باشند. اغلب مطالعات از تمرینات هوازی با شدت متوسط استفاده کرده‌اند. انتظار می‌رود با انجام تحقیق حاضر بتوان ضمن پاسخ به برخی ابهامات موجود و تعیین تأثیر تمرینات مقاومتی و تزریق سلول‌های اجدادی اندوتلیال بر آپوپتوز عضله‌ی اسکلتی، پیشنهادات کاربردی متناسبی در راستای نحوه‌ی انجام تمرینات و نیز پیش‌بینی پیامدهای احتمالی ارائه داد.

روش‌ها

این مطالعه از نوع تجربی است. آزمودنی‌ها شامل ۳۰ سر رت نر نژاد ویستار با سن ٦ هفته و با محدوده‌ی وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم هستند که از میان رت‌های موجود در آزمایشگاه دانشکده‌ی دامپزشکی دانشگاه تهران به‌طور تصادفی (۵۰۰ سررت) انتخاب شدند. این حیوانات پس از انتقال به حیوان خانه‌ی آزمایشگاه سورن و آشنایی با محیط جدید به‌طور تصادفی به ۵ گروه: دیابت + تزریق سلول اجدادی اندوتلیال + تمرین مقاومتی (DIR)، دیابت + تمرین مقاومتی (DR)، دیابت + تزریق سلول اجدادی اندوتلیال (DI)، دیابتی کنترل به جهت کنترل گذر زمان (D) و دیابتی سالم 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 کُدهای اخلاق و موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی توسط دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است (IR.IAU.K.REC ۸۱ .۸۹۳۱).

روش‌های آزمایشگاهی و نمونه‌گیری خون

القای دیابت

به منظور القای دیابت، پس از ۱۲ساعت محرومیت رت‌ها از غذا، ٦۰ میلی‌گرم استرپتوزیتوسین به ازای هر یک کیلوگرم وزن رت محلول در بافر سیترات با PH4/5 به‌درون صفاق تزریق گردید. STZ استرپتوزتوسین 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 [۲۷]. ۷۲ ساعت پس از تزریق، با ایجاد جراحت کوچک بر ورید دمی رت‌ها توسط لانست، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتر گذاشته شد و نوار توسط دستگاه گلوکومتر (GALA TD-4277 تایوان) خوانده شد. ملاک دیابتی شدن قند خون مساوی یا بالاتر از mg/dl ۲۵۰ است [۲۸]. پس از بیهوشی رت‌ها توسط محلول کتامین و زایلامین و یوتانایز کردن به روش جابجا کردن، استخوان فمور آنها به‌صورت

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]

استریل قطع شد و پس از برداشت بافت‌های عضلانی و پیوندی اضافی، دو سر استخوان (اپی فیز) فمور به‌وسیله‌ی پنس استخوان بر[1] قطع و روش اسپیره 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 [۲۹].

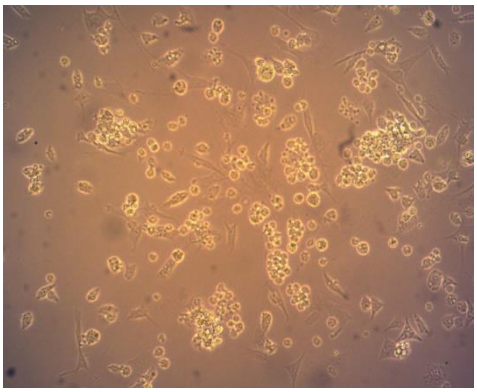
مقادیر پروتیین Bax (Cat No: CSB-ELOO2573RA/Cusabio/USA و Bcl2 (Cat No: CSB-EO8854r/Cusabio/USA و گلوکز خون به روش الایزا سنجیده شد. در این روش نمونه‌های بافتی هضم شده به‌وسیله‌ی بافر ریپا هموژنایزشده و به‌مدت ۲۰ دقیقه با دور ۵۰۰۰ RPM سانتریفیوژ شدند، مایع‌رویی آن برداشته و بلافاصله در منفی ۸۰ درجه‌ی سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش قرار داده شد. محتویات کیت تا قبل از انجام آزمایش در دمای اتاق قرار گرفتند. ۵۰ µl از نمونه داخل چاهک‌های ۹۶ خانه‌ای کوت شده با آنتی‌بادی مربوطه ریخته شدند. مقدار ۱۰۰ µl از آنتی‌بادی کونژوگه با hrp به همه‌ی چاهک‌ها اضافه گردید و برای ۶۰ دقیقه در ۳۷ درجه ی سانتی‌گراد انکوبه شدند. با الایزا واشر ۵ بار هر بار ۲ دقیقه شستشوداده شدند. مقدار ۱۰۰ لاندا از مخلوط Chromogen Solution A و Chromogen Solution B به همه‌ی چاهک‌ها اضافه شد و به‌مدت ۱۵ دقیقه دور از نور در ۳۷ درجه‌ی سانتی گراد انکوبه شدند. مقدار ۵۰ لاندا از Stop Solution به همه‌ی ول‌ها اضافه گردید و توسط دستگاه الایزا DA-3200 در طول موج ۴۵۰ نانومتر خوانده شدند.

پروتکل تمرینی

موش‌های صحرایی گروه ۱و۲ به‌مدت ۶ 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 به‌وسیله یک نردبان با ارتفاع ۱متر و با ۲۶ پله انجام شد. هر جلسه تمرین شامل ۵ ست با ۴ تکراراست، استراحت بین تکرارها ۶۰ ثانیه و بین ست‌ها ۳ دقیقه واستراحت بین جلسات تمرین‌ها ۴۸ ساعت در نظر گرفته شد. شدت تمرین در ۳ جلسه‌ی اول ۳۰٪ وزن بدن موش‌های صحرایی، در جلسات ۶-۴، ۵۰٪ وزن بدن، در جلسات ۹-۷، ۸۰٪ وزن بدن، در جلسات ۱۴-۱۰، ۱۰۰٪ وزن بدن در نظر گرفته شد. در جلسات ۱۷-۱۵ موش‌ها ۱۲۰٪ وزن بدن را تحمل کردند. در برنامه‌ی تمرینی از هیچ‌گونه شوک الکتریکی استفاده نشد [۳۰].

یافته‌ها

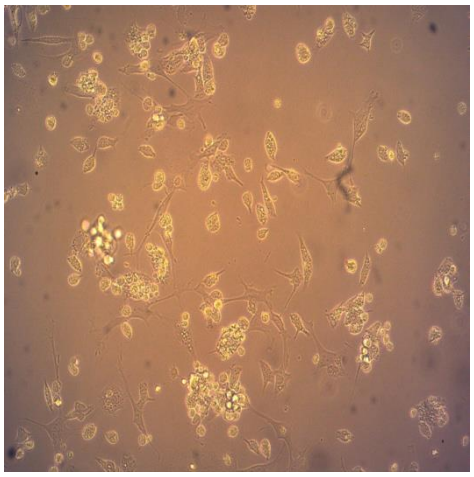
در مطالعه‌ی حا ضر، سلول‌های پیش ساز اندوتلیال در روز هفتم بعد از کشت، اشکال سوزنی به خود گرفتند که رفته رفته مورفولوژی سلول‌های اندوتلیال بالغ پیدا کردند و به حالت سنگفر شی در آمدند (شکل ۱ و ۲).



شکل ۱ - اشکال سوزنی سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال

[1] bone cutter

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]



شکل ۲ - حالت سنگفرشی سلول‌های اندوتلیال بالغ

جدول ۱ میانگین و انحراف استاندارد مقادیر بیان مارکرهای آپوتوتیک پروتئین‌های BAX, Bcl2 در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های گروه‌های سالم پایه، دیابتی پایه، دیابتی با تزریق سلول های بنیادی، دیابتی با تمرین مقاومتی، دیابتی با تزریق- تمرین مقاومتی و دیابتی کنترل نشان می‌دهد.

جدول ۱- توصیف متغیرهای تحقیق

گروه	*BAX*		*Bcl2*		گلوکز خون	
	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد
سالم	۸/۲۲	۲/۸	۱۳۵/۱۶	۱۱/۳	۳۹٤	۹/۱
دیابتی –کنترل	۵۸/۱۶	۱٤/٦	۳۹/۳۳	۱۳/۳	٤۰۷	٤۸/۰۲
دیابتی – تزریق	۳۸/۹	۵/۷	۳۹/۳۳	۱۰/٤	۳۳٦	۲۸/۱
دیابتی-تمرین	۳۳/۳	٤/۳	۹۹/۳	۱٤/۲	۲۹۳	۲٤/٤
دیابتی-تزریق-تمرین	۲۱/۳	۳/۹	۵/٦۹	۱/٤	۱۷۵	۳۱/۳

نتایج تحلیل *t*-مستقل (جدول ۲) نشان داد بین بیان مارکر آپوتوتیک پروتئین BAX رت‌های سالم (M=۵/۵۸) و دیابتی (M=۸/۲۲) تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (*P*=۰/۰۹۰، ۱/۸۷- =$t_{(۱۰)}$). همچنین بین بیان مارکر آپوتوتیک پروتئین Bcl2 رت های سالم (M=۱۵۱/۵) و دیابتی (M=۱۳۵/۱) تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (*P*=۰/۰۷۵، ۱/۹۸=$t_{(۱۰)}$).

جدول۲- نتایج آزمون *t*-مستقل

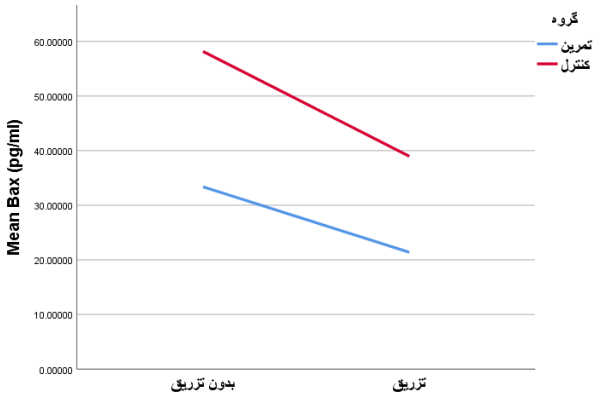
متغیر	*T*	*df*	*Sig.*
Bcl2	۱/۸۷	۲۰	۰/۰۹۰
BAX	۱/۹۸	۱۰	۰/۰۷۵

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]

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 ۳ نشان داد که اثر اصلی تمرین بر بیان پروتئین BAX در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی معنی‌دار است (η^2=۰/۶۵، P=۰/۰۰۰، $F_{(1, 20)}$=۳۸/۳). به‌عبارت دیگر، شش هفته تمرینات مقاومتی منجر به کاهش معنی‌دار میزان بیان پروتئین BAX در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد. به‌علاوه، اثر اصلی تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال بر میزان بیان پروتئین BAX در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی معنی‌دار است (η^2=۰/۵۰ ، P=۰/۰۰۰، $F_{(1, 20)}$=۲۰/۷۶). به‌عبارت دیگر، تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال منجر به کاهش معنی‌دار میزان بیان پروتئین BAX در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد. در نهایت، اثر تعاملی تمرین مقاومتی و تزریق سول‌های بنیادی اندوتلیال بر میزان بیان پروتئین BAX در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی معنی‌دار نیست (η^2=۰/۰۵، P=۰/۳۰۵، $F_{(1, 20)}$=۱/۱۰). به زبان ساده‌تر، تمرین مقاومتی با ترزیق هم‌زمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تنها تمرین مقاومتی (یا تزریق)، بر میزان بیان پروتئین BAX در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی برتری معنی‌داری ندارند (شکل ۳).

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

منبع	SS	df	MS	F	Sig.	η^2
تمرین	۲۶۹۳/۸	۱	۲۶۹۳/۸	۳۸/۳	۰/۰۰۰	۰/۶۵
تزریق	۱۴۵۹/۰۶	۱	۱۴۵۹/۰۶	۲۰/۷	۰/۰۰۰	۰/۵۰
تزریق ×تمرین	۷۷/۸۶	۱	۷۷/۸۶	۱/۱۰	۰/۳۰۵	۰/۰۵
خطا	۱۴۰۵/۰۴	۲۰	۷۰/۲			



شکل ۳- نمودار میانگین میزان بیان پروتئین BAX در رت‌های دیابتی

میانگین بیان پروتئین BAX گروه تمرین (خط آبی) پایین‌تر از گروه کنترل (خط قرمز) است. همچنین، میانگین بیان پروتئین BAX در شرایط تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال پایین‌تر از شرایط بدون تزریق است. در نهایت روند تغییرات میانگین بیان پروتئین BAX در گروه تمرین مقاومتی از بدون تزریق تا تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال مشابه تغییرات گروه کنترل است.

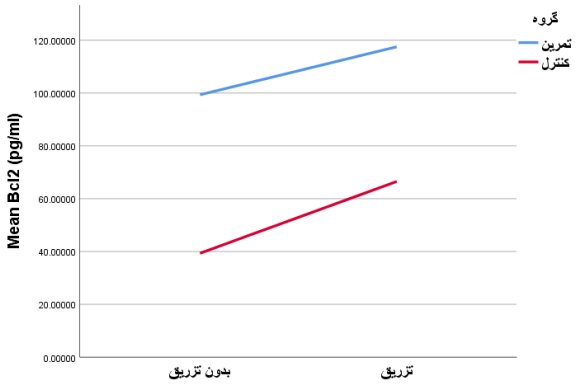
نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) در ردیف ۱ جدول ٤ نشان داد که اثر اصلی تمرین بر بیان *Bcl2* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی معنی‌دار است (η^2=۰/۸۶، P=۰/۰۰۰، $F_{(1, 20)}$=۱۲۹/۰۷). به‌عبارت دیگر، شش

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]

هفته تمرینات مقاومتی منجر به افزایش معنی‌دار میزان بیان پروتئین *Bcl2* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد، به‌علاوه اثر اصلی تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال بر میزان بیان پروتئین *Bcl2* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی معنی دار است (η^2=۰/۵۱، P=۰/۰۰۰، $F_{(۱، ۲۰)}$=۲۱/۵). به‌عبارت دیگر، تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال منجر به افزایش معنی‌دار میزان بیان پروتئین *Bcl2* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد. در نهایت، اثر تعاملی تمرین مقاومتی و تزریق سول‌های بنیادی اندوتلیال بر میزان بیان پروتئین *Bcl2* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی معنی‌دار نیست (η^2=۰/۰٤، P=۰/۳٦۸، $F_{(۱، ۲۰)}$=۰/۸٤۹). به زبان ساده‌تر، تمرین مقاومتی با ترزیق هم زمان سول‌های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تنها تمرین مقاومتی (یا تزریق)، برتری معنی داری بر میزان بیان پروتئین *Bcl2* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی نداشتند (شکل ٤).

جدول ۴- نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین × تزریق) برای *Bcl2*

منبع	SS	df	MS	F	Sig.	η^2
تمرین	۱۸٤۸۱/۵	۱	۱۸٤۸۱/۵	۱۲۹/۰۷	۰/۰۰۰	۰/۸٦
تزریق	۲۰۸۲/٦	۱	۲۰۸۲/٦	۲۱/۵	۰/۰۰۰	۰/۵۱
تزریق ×تمرین	۱۲۱/۵	۱	۱۲۱/۵	۰/۸٤۹	۰/۳٦۸	۰/۰٤۱
خطا	۲۸٦۳/٦	۲۰	۱٤۳/۱			



شکل ۴- نمودار میانگین میزان بیان پروتئین *Bcl2* در رت‌های دیابتی

در شرایط تزریق سلول‌های *Bcl2*گروه تمرین (خط آبی) بالاتر از گروه کنترل (خط قرمز) است. همچنین، میانگین بیان پروتئین *Bcl2*میانگین بیان پروتئین در گروه تمرین مقاومتی از بدون تزریق تا تزریق سلول*Bcl2*بنیادی اندوتلیال بالاتر از شرایط بدون تزریق است. در نهایت روند تغییرات میانگین بیان پروتئین های بنیادی اندوتلیال مشابه تغییرات گروه کنترل است

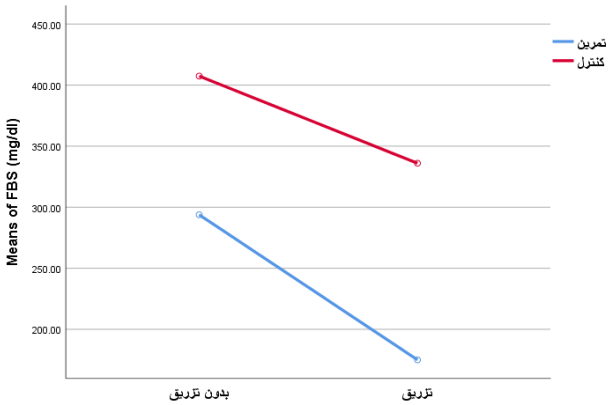
نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی (تمرین×تزریق) در ردیف ۱ جدول ۵ نشان داد که اثر اصلی تمرین بر سطح گلوکز خون موش‌های دیابتی معنی‌دار است (η^2=۰/۸۰، P=۰/۰۰۰، $F_{(۱، ۱٦)}$=٦٤/۰٦). به‌عبارت دیگر، شش هفته تمرینات مقاومتی منجر به کاهش معنی‌دار سطح گلوکز خون موش‌های دیابتی شد، به‌علاوه اثر اصلی تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال بر سطح گلوکز خون موش‌های دیابتی معنی‌دار است (η^2=۰/٦۵، P=۰/۰۰۰، $F_{(۱، ۱٦)}$=۳۰/۷). به‌عبارت دیگر، تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال منجر به کاهش معنی‌دار سطح گلوکز خون موش‌های دیابتی شد. در نهایت، اثر تعاملی تمرین مقاومتی و تزریق سول‌های بنیادی اندوتلیال بر سطح گلوکز خون موش های دیابتی معنی‌دار نیست (η^2=۰/۱۰، P=۰/۱۸٦، $_{۱٦}$=۱/۹۰

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]

$F_{(1)}$). به زبان ساده‌تر، تمرین مقاومتی با تزریق هم‌زمان سول‌های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تنها تمرین مقاومتی (یا تزریق)، برتری معنی داری بر سطح گلوکز خون موش‌های دیابتی نداشتند (شکل ۵).

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

منبع	SS	df	MS	F	Sig.	η^2
تمرین	۹٤۲٥٦/٤	۱	۹٤۲٥٦/٤	٦٤/۰٦	۰/۰۰۰	۰/۸۰
تزریق	٤٥۲۲۰/۰٥	۱	٤٥۲۲۰/۰٥	۳۰/۷	۰/۰۰۰	۰/٦٥
تزریق ×تمرین	۲۸۰۸/٤	۱	۲۸۰۸/٤	۱/۹۰	۰/۱۸٦	۰/۱۰
خطا	۲۳٥٤۲	۱٦	۱٤۷۱/۳			



شکل ۵- نمودار میانگین سطح گلوکز خون در رت‌های دیابتی

میانگین سطح گلوکز خون گروه تمرین (خط آبی) پایین‌تر از گروه کنترل (خط قرمز) است. همچنین، میانگین سطح گلوکز خون در شرایط تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال پایین‌تر از شرایط بدون 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.

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اجرای ۱۷ جلسه‌ی تمرین مقاومتی به تنهایی و به همراه تزریق سلول های اجدادی اندوتلیال بر میزان بیان پروتئین Bax و Bcl2 مؤثر بود، اما بین تأثیر تمرین به تنهایی و تمرین به همراه سلول های بنیادی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. پروتئین *BCL2* از پروتئین‌های مهاری آپوپتوز از خانواده‌ی *BCL2* است که با قرار گرفتن در غشای میتوکندری، باعث مهار پروتئین‌های تحریکی آپوپتوز می‌شود [۳۱]، و بدین‌وسیله‌ی از نفوذ پذیری غیر عادی میتوکندری جلوگیری می‌کند و مانع ورود سیتوکروم c به سیتوپلاسم و در نهایت پلاسما می‌گردد [۳۳، ۳۱]. این پروتئین از طریق حفظ یکپارچگی غشای میتوکندری با خارج ساختن یون‌های هیدروژن به عامل فعال‌سازی پروتئاز آپوپتوز متصل می شود و فعال سازی کاسپاز-۱ را مهار می سازد [۳۱]. تحقیق حاضر نشان داد ۱۲ هفته تمرین مقاومتی و تزریق سلول‌های اجدادی اندوتلیال باعث تغییر در میزان این پروتئین می‌شود. در همین راستا، Delchev و همکاران، گزارش کرد ند که تمرینات ورزشی موجب افزایش پروتیین *BCL2* می‌شود و

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]

نتیجه‌گیری کردند که تمرینات ورزشی از طریق مسیر میتوکندری، موجب غعال شدن فرایند آپوپتوز نمی‌شود [۳۳]. اگرچه سازکار دقیق آپوپتوز هنوز مشخص نیست، اما ممکن است با توجه به نوع سلول و نوع تحریکات متفاوت باشد [۳٤]. نشان داده شده است که تمرین ورزشی سبب القای آپوپتوز می‌شود که یک روند طبیعی برای از بین بردن سلول های آسیب دیده است و در آن واکنش‌های التهابی چشم‌گیری رخ نمی‌دهد. این روند باعث حصول اطمینان از عملکرد طبیعی بدن می‌شود [۳۵]. فعالیت مقاومتی به‌دلیل وهله‌های متعدد فعالیت و استراحت ممکن است تنش اکسیداتیو را افزایش دهد و تأثیرات متفاوتی بر سیستم‌های مختلف بدن و همچنین فرایندهای آپوپتوزی داشته باشد [۳٦، ۳۷].

پروتئین *BAX* نیز عضوی از خانواده‌ی پروتئین *BCL2* است که با تأثیر بر گیرنده های آنیونی وابسته به ولتاژ در دیواره‌ی میتوکندری باعث باز شدن و نفوذپذیری دیوار میتوکندری به سیتوکروم *c* می‌شود [۳۸]. این پروتئین به‌عنوان یک عامل محرک آپوپتوزی در بدن شناخته می‌شود. طبق پیشینه‌های موجود در ارتباط با این عامل، به‌نظر می‌رسد فعالیت مقاومتی به‌دلیل دارابودن درصدی از فعالیت برون‌گرا در زمان اجرای حرکات، سیستم آپوپتوزی را بیشتر فعال نموده و این تحریکات بیشتر در هر جلسه‌ی فعالیت به‌عنوان محرک قوی‌تری عمل می کند و در نهایت منجر به سازگاری‌های بیشتری در سیستم آپوپتوزی می‌گردد [٤۰، ۳۹]. افزایش آپوپتوز ممکن است موجب از دست رفتن بیش از حد سلول شده، عملکرد بافت‌ها را تحت تأثیر قرار دهد و روند بازیافت بافتی را دچار اختلال کند [٤۱]. تحقیقات نشان دادند که تمرین ورزشی با شدت متوسط، می‌تواند خواص حمایتی و ضد آپوپتوتیک خود را از طریق تنظیم بیان مثبت پروتین *BCL2* (با تحکیم دیواره‌ی میتوکندری، سرکوب بیان پروتئین *BAX*، جلوگیری از رهاسازی سیتوکروم *c*، تنظیم کلسیم رها شده از شبکه‌ی سارکوپلاسمیک و کاهش اثر گونه‌های اکسیژن واکنشی (آزاد) یا ROS ناشی از فعالیت ورزشی حیات سلول را بالا ببرد [٤۲، ٤۳] و با کاهش بیان پروتئین *BAX* از آپوپتوز ناشی از استرس سلول جلوگیری کند. با توجه به نتایج تحقیق حاضر می‌توان گفت که ورزش مقاومتی راهبرد نسبتاً مفیدی برای جلوگیری از مرگ سلولی آپوپتوزی است.

در چندین مطالعه‌ی همسو با مطالعه‌ی حاضر، نشان داده شده است که فعالیت ورزشی منظم بیان پروتئین *BCL2* عضله‌ی اسکلتی را افزایش می‌دهد و نسبت پروتئین *BAX* به *BCL2* را به سمت یک محیط ضد آپوپتوزی تغییر می‌دهد [٤۸-٤٤]. همچنین Vainshtein و همکاران نیز در مطالعه خود اشاره کردند که پس از ۸ الی ۱۰ هفته تمرین هوازی نسبت پروتئین *BAX* به *BCL2* در آزمودنی های گروه تمرین کمتر از گروه کنترل بود [٤۷]. چندین سازکار برای اثرات محافظتی تمرینات ورزشی روی آپوپتوز عضله مطرح شده است که شامل تغییر مستقیم در بیان پروتئین‌های مربوط به آپوپتوز، کاهش آزادسازی عوامل آپوپتوژنیک میتوکندری و تغییرات تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) و وضعیت ضد اکسایشی است [٤٦]. به‌نظر می‌رسد میتوکندری نقش مهمی در تنظیم آپوپتوز سلول های عضله‌ی اسکلتی بازی می‌کند. نسبت پروتئین *BAX* به *BCL2* شاخصی برای نشان دادن پتانسیل آپوپتوز میتوکندریایی است که پروتئین *BCL2* با فعالیت پیش آپوپتوزی پروتئین Bax به‌وسیله‌ی جلوگیری از جابه‌جایی آن به میتوکندری مخالفت می‌کند. هنگامی که پروتئین Bax به میتوکندری وارد می‌شود، منافذی را در غشای میتوکندری شکل می‌دهد که در نتیجه پروتئین‌هایی از جمله سیتوکروم c آزاد شده و وارد سیتوزول می‌شود و باعث شروع پیام‌رسانی آپوپتوتیک آبشارهای کاسپاز پایین دستی می‌شود [٤٤]. اهمیت نفوذپذیری میتوکندری در مطالعه‌ی Fang و همکاران نشان داده شده است. آنها بیان کردند که مسدود کردن منافذ نفوذ پذیری میتوکندری میزان آپوپتوز را کاهش می‌دهد [٤۹]. این نتایج هم‌راستا با این باور است که کاهش نسبت پروتئین *BAX* به *BCL2* در اثر تمرینات ورزشی می‌تواند آپوپتوز را به‌وسیله‌ی به حداقل رساندن نفوذپذیری میتوکندری کاهش دهد [٤٤، ۵۰].

یکی از هدف‌های مطالعه‌ی حاضر بررسی اثر تزریق سلول‌های اجدادی اندوتلیال در بهبود عوارض دیابت بود و نشان داد این سلول‌ها می‌توانند در بهبود دیابت مؤثر واقع شوند. در راستای این مفهوم sun و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه‌ای به بررسی اثر

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]

استفاده از سلول‌های اجدادی اندوتلیال مزانشیمی در مدل دیابتی رت‌هایی که از طریق رژیم غذایی پُرچرب و STZ به دیابت نوع دو دچار بودند پرداختند و مشاهده کردند که تزریق وریدی این سلول‌ها سطح گلوکز خون را کاهش داده و مقاومت به انسولین را در دیابت نوع دو معکوس می‌نماید و بدین‌وسیله می‌تواند یک روش درمانی جایگزین برای درمان دیابت باشد [۵۱]. همچنین vrtovec و همکاران (۲۰۱۶) به بررسی ارتباط دیابت و مقاومت به انسولین در پاسخ به سلول‌درمانی پرداختند و در گروه مقاومت به انسولین خود، بهبود بسیج سلول‌های اجدادی اندوتلیال و پاسخ بالینی حفظ شده به سلول‌درمانی را نشان دادند [۵۲].

مطالعات قبلی ورزش را وسیله‌ای برای کنترل (T1D) توصیه کردند و مطالعات تجربی نشان می‌دهد که ترکیبی از سلول‌های اجدادی اندوتلیال و ورزش نتیجه‌ی بهتری را به همراه دارد [۵۳]. همسو با پژوهش حاضر محققین در سال ۲۰۱۵ به بررسی تأثیر دو نوع تمرین مقاومتی و هوازی برسلول‌های اندوتلیال پیش‌ساز دردیابت 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 [۵۴]. 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 معناداری افزایش یافت [۵۵]. 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 EPCدر موش‌های دیابتی مؤثرتر بوده است [۵۶].

در مطالعه‌ی حاضر ما به بررسی اثر فعالیت ورزش مقاومتی بر سطوح این پروتئین‌ها و اثر احتمالی تزریق سلول‌های اجدادی اندوتلیال بر آنها پرداختیم. مطالعات بسیار اندکی در خصوص اثر فعالیت مقاومتی روی پروتئین‌های *BCL2*و Bax انجام شده است که با توجه به تفاوت اندازه‌گیری‌ها از بافت‌های مختلف و تفاوت در نوع و شدت فعالیت، آزمودنی‌های مختلف و زمان اندازه‌گیری نتایج ناهمسویی گزارش شده است [۵۹-۵۷، ۴۳]. در مطالعه‌ای سطوح پروتئین Bax عضلانی پس از فعالیت حاد اکسنتریک افزایش یافته بود [۶۱، ۶۰].

در رابطه با شاخص‌های مربوط به آپوپتوز عضله‌ی نعلی، یافته‌ها نشان دادکه پس از ۱۷ جلسه تمرین مقاومتی، تزریق سلول‌های اجدادی اندوتلیال و تمرینات مقاومتی و همچنین تمرینات مقاومتی با تزریق همزمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال به‌طور جداگانه منجر به کاهش معنی‌دار میزان بیان پروتئین BAX و افزایش میزان بیان پروتئین BCL2 در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد. تمرین مقاومتی با تزریق همزمان سلول‌های اجدادی اندوتلیال، نسبت به تزریق سلول‌های بنیادی، منجر به کاهش معنی‌دار میزان بیان پروتئین *BAX* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد. نتایج این آزمون همچنین نشان داد که تمرین مقاومتی، نسبت به تزریق سلول‌های اجدادی اندوتلیال، منجر به افزایش معنی‌دار میزان بیان پروتئین *BCL2* 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 بیان پروتئین *BCL2* در بافت عضله‌ی اسکلتی موش‌های دیابتی شد. با توجه به نتایج به‌دست آمده در این تحقیق، تمرینات مقاومتی منظم دارای شدت و مدت مناسب ممکن است به‌عنوان یک مداخله در جهت کاهش آپوپتوز عضله‌ی نعلی توصیه شود. با این حال اظهار نظر قطعی در مورد تأثیر تمرینات ورزشی مختلف بر شاخص‌های مربوط به آپوپتوز عضله‌ی نعلی اسکلتی، 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.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرینات ترکیبی به تنهایی یا همراه با تزریق سلول های اجدادی اندوتلیال بر روی بیان پروتئین های *BCL2* و *Bax* مؤثر بود و باعث کاهش سطوح گلوکز در بافت عضله‌ی اسکلتی در موش‌های دیابتی شد. با این وجود، تفاوتی بین تمرین تنها نسبت به تمرین همراه با تزریق سلول‌های اجدادی اندوتلیال وجود نداشت. عدم اندازه گیری سلول‌های واسطه‌ی *EPCs* از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر است.

سپاسگزاری

در پایان از تمامی کسانی که در انجام پژوهش حاضر ما را یاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

مآخذ

1. Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity* 2010; 32:457-6.3
2. Doustar, Y. Mohajeri, D. Rezaei, A. Effects of grape seed extract on heart cells apoptosis in streptozotocin induced diabetic rats. *Med sci j Islam azad uni* 2012; 21(3):168-74.
3. Marzetti E, Privitera G, Simili V, Wohlgemuth SE, Aulisa L, Pahor M, et al. Multiple pathways to the same end: mechanisms of myonuclear apoptosis in sarcopenia of aging. *The Scientific World Journal* 2010; 10:340-9.
4. Wong R. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30:87.
5. Kim SE, Ko IG, Kim BK, Shin MS, Cho S, Kim CJ, et al. Treadmill exercise prevents aging- induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. *Experimental gerontology* 2010; 45:357-65.
6. Yang Y, Jemiolo B, Trappe S. Proteolytic mRNA expression in response to acute resistance exercise in human single skeletal muscle fibers. *Journal of Applied Physiology* 2006; 101:1442-50.
7. Park K-S, Sedlock DA, Navalta JW. Exercise-Induced Muscle Damage and Apoptotic Protein Expression in Immune Cells. *The FASEB Journal* 2007; 21:A1345.
8. Attardi LD. The role of p53-mediated apoptosis as a crucial anti- tumor response to genomic instability: lessons from mouse models. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2005; 569:145-57.
9. Phaneuf S, Leeuwenburgh C. Apoptosis and exercise. *Med Sci Sport Exer* 2001; 33(3), 393-396.
10. Marfe G, Tafani M, Pucci B, Di Stefano C, Indelicato M, Andreoli A, et al. The effect of marathon on mRNA expression of anti-apoptotic and pro-apoptotic proteins and sirtuins family in male recreational long-distance runners. *BMC physiology* 2010; 10(1):1-7.
11. Peterson JM, Bryner RW, Sindler A, Frisbee JC, Alway SE. Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with aerobic exercise. *J Appl Physiol* 2008; 105(6): 1934-1943.
12. Würstle ML, Laussmann MA, Rehm M. The central role of initiator caspase-9 in apoptosis signal transduction and the regulation of its activation and activity on the apoptosome. *Exp Cell Res* 2012; 318(11):1213-1220.
13. Vainshtein A, Kazak L, Hood DA. Effects of endurance training on apoptotic susceptibility in striated muscle. *J ApplPhysiol* 2011; 110(6):1638-1645.
14. Huang CY, Yang AL, Lin FNW, Lin JA, Chan YS, Tsai FJ, et al. Anti-apoptotic and pro-survival effects of exercise training on hypertensive hearts. *J Appl Physiol* 2012; 112(5): 883-891.
15. Kwak HB. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. *J Exer Rehabi* 2013; 9(2):212-219.
16. Brentnall M, Rodriguez-Menocal L, Guevara RL, Cepero E, Boise LH. Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis. *BMC Cell Biol* 2013; 14: 32.
17. Farrell PA, Fedele MJ, Hernandez J, Fluckey JD, Miller JL 3rd, Lang CH, et al. Hypertrophy of skeletal muscle in diabetic rats in response to chr onic resistance exercise. *J Appl Physiol (1985)* 1999; 87(3): 1075-82.
18. Derave W, Eijnde BO, Verbessem P, Ramaekers M, Van Leemputte M, Richter EA, et al. Combined creatine and protein supplementation in conjunction with resistance training promotes muscle GLUT-4 content and glucose tolerance in humans. *J Appl Physiol (1985)* 2003; 94(5): 1910-6.
19. 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

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]

acute resistance exercise in middle-aged men. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci* 2016; 21(4): 17-28. [In Persian].
20. Fagard R. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33(9): 853-6.
21. Krishna KA, Rao GV, Rao KS. Stem cell-based therapy for the treatment of Type 1 diabetes mellitus. *Regenerative Med* 2007; 2(2):171-77.
22. Katuchova j, Harvanova D, Spakova T, Kalanin R, Farkas D. Mesenchymal stem cell in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Springerlink* 2015; 26(2):95-103
23. Becker AJ, McCuloch EA, Tili JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963; 197: 452-4.
24. Choi JB, Uchino H, Azuma K, Iwashita N, Tanaka Y, Mochizuki H, et al. Little evidence of transdifferentiation of bone marrow-derived cells into pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2003; 46: 1366-74.
25. Sapir T, Shternhall K, Meivar-Levy I, Blumenfeld T, Cohen H, Skutelsky E, et al. Ferber S. Cell-replacement therapy for diabetes: Generating functional insulinproducing tissue from adult human liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 7964-9.
26. Rezaei H, Farzanegi P, Azarbayjani MA. Role of Endothelial progenitor cells in angiogenesis with the approach of physical activity. *J Neyshabur Univ Med Sci* 2020; 8(2):1-17 [In Persian].
27. Ozkol H, Tuluce Y, Dilsiz N, Koyuncu I. Therapeutic potential of some plant extracts used in Turkish traditional medicine on strptozocin-induced type 1 diabetes mellitus in rats. *J. Membrane Biol* 2013; 246(1):47–55.
28. Somboonwong J, Traisaeng S, Saguanrungsirikul S. Moderate-intensity exercise training elevates serum and pancreatic zinc levels and pancreatic ZnT8 expression in streptozotocin- induced diabetic rats. *life sciences* 2015; 139:46-51
29. Xianghui GongBin Li, Yongxing Yang, Yan Huang, Yan Sun, Meili Liu,1 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.
30. Molanouri S, Mohammad H, Mahdavi M, Gharakhanlou R, et al. Influence of Resistance Training on IL-15 mRNA Expressionand the Protein Content in Slow and Fast Twitch Muscles of Diabetic Rats. *Endocrinology and Metabolism* 2012; 14(2):185-192 [In Persian].
31. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: Opposing activities that mediate cell death. Nat Rev *Mol Cell Biol* 2008; 9(1): 47-59.
32. 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].
33. Delchev SD, Georgieva KN, Koeva YA, Atanassova PK. Bcl-2/Bax ratio, mitochondrial membranes and aerobic enzyme activity in cardiomyocytes of rats after submaximal training. *Folia Med (Plovdiv)* 2006; 48(2): 50-6.
34. Childs AC, Phaneuf SL, Dirks AJ, Phillips T, Leeuwenburgh C. Doxorubicin treatment in vivo causes cytochrome C release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2: Bax ratio. *Cancer Res* 2002; 62(16): 4592-8.
35. Mooren FC, Bloming D, Lechtermann A, Lerch MM, Volker K. Lymphocyte apoptosis after exhaustive and moderate exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2002; 93(1): 147-53.
36. Johnston AP, De Lisio M, Parise G. Resistance training, sarcopenia, and the mitochondrial theory of aging. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33(1): 191-9.
37. Hudson MB, Hosick PA, McCaulley GO, Schrieber L, Wrieden J, McAnulty SR, et al. The effect of resistance exercise on humoral markers of oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(3): 542-8.
38. Martinou JC. Apoptosis. Key to the mitochondrial gate. *Nature* 1999; 399(6735): 411-2.
39. Kwak HB, Song W, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced elevation in Bax/Bcl-2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart. *FASEB J* 2006; 20(6): 791-3.
40. Ziaaldini MM, Koltai E, Csende Z, Goto S, Boldogh I, Taylor AW, et al. Exercise training increases anabolic and attenuates catabolic and apoptotic processes in aged skeletal muscle of male rats. *Exp Gerontol* 2015; 67: 9-14.
41. Cooper DM. The balance between life and death: Defining a role for apoptosis in aging. *J Clin Exp Pathol* 2012; S4: 001.
42. Skommer J, Wlodkowic D, Deptala A. Larger than life: Mitochondria and the Bcl-2 family. *Leuk Res* 2007; 31(3): 277-86.
43. Quadrilatero J, Alway SE, Dupont-Versteegden EE. Skeletal muscle apoptotic response to physical activity: Potential mechanisms for protection. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; 36(5): 608-17.
44. Peterson JM, Bryner RW, Sindler A, Frisbee JC, Alway SE. Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with aerobic exercise. *Journal of Applied Physiology* 2008; 105(6): 1934-1943.
45. Song W, Kwak HB, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced changes in apoptotic

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]

signaling in rat skeletal muscle. *Antioxidants & Redox Signaling* 2006; 8(3-4): 517-528.
46. McMillan EM, Graham DA, Rush JW, Quadrilatero J. Decreased DNA fragmentation and apoptotic signaling in soleus muscle of hypertensive rats following 6 weeks of treadmill training. *Journal of Applied Physiology* 2012; 113(7): 1048-1057. doi:
47. Vainshtein A, Kazak L, Hood DA. Effects of endurance training on apoptotic susceptibility in striated muscle. *Journal of Applied Physiology* 2011; 110(6): 1638-1645.
48. Adhihetty PJ, Taivassalo T, Haller RG, Walkinshaw DR, Hood DA. The effect of training on the expression of mitochondrial biogenesis-and apoptosis-related proteins in skeletal muscle of patients with mtDNA defects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2007; 293(3): E672-E680.
49. Fang J, Wu L, Chen L. Postconditioning attenuates cardiocyte ultrastructure injury and apoptosis by blocking mitochondrial permeability transition in rats. *Acta cardiologica* 2008; 63(3): 377-387.
50. Marzetti E, Lawler JM, Hiona A, Manini T, Seo AY, Leeuwenburgh C. Modulation of age-induced apoptotic signaling and cellular remodeling by exercise and calorie restriction in skeletal muscle. *Free Radical Biology and Medicine* 2008; 44(2): 160-168.
51. 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.
52. 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.
53. Mohamed MT, Ahmed Embaby E, Labib Mohammed A, EL-Husseiny H. Effects of exercise in combination with autologous bone marrow stem cell transplantation for patients with type 1 diabetes، Physiotherapy *Theory and Practice*·2018; 35(12):1-10
54. 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
55. 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].
56. Xia Dai, Lu Zhai, Qiang Su, BeiBei Luo, Chun Wei, Yuhua Liu, et al. Effect of Aerobic and Resistance Training on Endothelial Progenitor Cells in Mice with Type 2. Diabetes, *Cellular, Reprogramming* 2020; 22 (4): 189-197.
57. Stupka N, Lowther S, Chorneyko K, Bourgeois J, Hogben C, Tarnopolsky M. Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. *Journal of Applied Physiology* 2000; 89:2325-32.
58. Ko I-G, Kim S-E, Kim C-J, Jee Y-S. Treadmill exercise alleviates aging- induced apoptosis in rat cardiac myocytes. International Journal of Gerontology 2013; 7:152-7.
59. Yang Y, Jemiolo B, Trappe S. Proteolytic mRNA expression in response to acute resistance exercise in human single skeletal muscle fibers. *Journal of Applied Physiology* 2006; 101:1442-50.
60. Kerksick CM, Kreider RB, Willoughby DS. Intramuscular adaptations to eccentric exercise and antioxidant supplementation. *Amino acids* 2010; 39:219-32.
61. Kerksick C, Taylor L, Harvey A, Willoughby D. Gender-related differences in muscle injury, oxidative stress, and apoptosis. *Medicine Science in Sports Exercise* 2008; 40:1772.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]

Simultaneous Effect of Resistance Training and Stem Cell Injection on Blood Glucose Levels and Bax and Bcl2 Protein Expression from Markers of Skeletal Muscle Apoptosis in STZ-Induced Diabetic Male Rats

Masoumeh Sarmadian[1], Eidy Alijani[1*], Fouad Feizollahi[1], Davood Khorshidi[2]

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

ABSTRACT

Background: Type 1 diabetes is a disorder caused by autoimmune destruction of pancreatic insulin-producing cells. This induction of autoimmunity may be due to genetic and environmental factors. Bax and Bcl2 proteins play an important role in the process of apoptosis.
Methods: In this study, 30 male Wistar rats weighting approximately 200±20gr were randomly selected from available rats in lab (500). Subjects after 2 weeks of familiarity with the environment were randomly divided into 5 groups of 6, including (diabetes + injection, exercise) and (diabetes + exercise) and (diabetes + injection) and (diabetes control to control the passage of time) and (basic diabetes to Defaults) under the same laboratory conditions and developed type 1 diabetes by intraperitoneal injection of streptozotocin (stz) (60 mg / kg). Rats in the diabetic group and the diabetic group + stem cell injection had a total of 17 sessions of resistance training for 5 weeks.
Results: The results of the present study showed that there was no significant difference between the mean of Bax and Bcl2 in the resistance training group with simultaneous injection of stem cells and the training group.
Conclusion: The results of our study showed that performing 17 sessions of resistance training alone with stem cell injection was effective on the expression of Bax protein and Bcl2, but there was no significant difference between the effect of training alone and training with stem cells.

Keywords: Apoptosis, Type 1 diabetes, Stem cells, Resistance training، Bax، Bcl2

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

Copyright © 2022 Iranian Journal of Diabetes and Metabolism and Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-14]