



## Effects of Aerobic Exercise and Stem Cell Injection on the Expression of NF- $\kappa$ B and MMP1 Genes in the Knee Cartilage of Male Rat Models of Osteoarthritis

Hamidreza Sharifi <sup>1</sup>, Zaher Etemad <sup>1\*</sup>, Kamal Azizbeigi <sup>1</sup>, Parvin Farzanegi <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Physical Education, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

<sup>2</sup> Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

\*Corresponding author: Zaher Etemad, Department of Physical Education, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

Email: zetemad2002@yahoo.com

Received: 16 February 2024 Revised: 22 January 2025 Accepted: 22 January 2025

### Abstract

**Background and Aim:** Regular aerobic exercise and stem cell therapy have shown promising effects in the management of osteoarthritis. The increased expression of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) plays a significant role in joint degradation in osteoarthritis, while matrix metalloproteinase-1 (MMP1) gene expression is elevated in the joint bones of osteoarthritis patients. This study aimed to investigate the effects of aerobic exercise and stem cell injection on the expression of NF- $\kappa$ B and MMP1 genes in the knee cartilage of male rat models of osteoarthritis.

**Methods:** In this experimental study, 25 male rats were randomly assigned to five groups: healthy control, osteoarthritis-induced (diseased), diseased + exercise, diseased + stem cells, and diseased + exercise + stem cells. The exercise program included 30 minutes of treadmill running at 16 meters per minute during the first week, gradually increasing to 50 minutes by the eighth week, following the principle of progressive overload. Mesenchymal stem cells were administered to the relevant groups at a dose of  $1 \times 10^6$  cells per kilogram via a single injection. Forty-eight hours after the final exercise session, knee cartilage tissue was extracted, and the expression of NF- $\kappa$ B and MMP1 genes was evaluated using Real-Time PCR.

**Results:** The expression of NF- $\kappa$ B in the osteoarthritis group was significantly higher than in the healthy control group ( $P=0.001$ ). Aerobic exercise resulted in a significant reduction in NF- $\kappa$ B expression compared to the diseased group ( $P=0.043$ ). However, stem cell treatment alone did not significantly affect the reduction of this gene expression ( $P=0.077$ ). Additionally, no significant differences were found in MMP1 gene expression between the study groups ( $P>0.05$ ), although the pattern of changes mirrored those observed in NF- $\kappa$ B expression.

**Conclusion:** While stem cell therapy alone did not show a significant effect on gene expression modulation, regular aerobic exercise significantly reduced NF- $\kappa$ B expression. These findings support the potential of aerobic exercise as an effective intervention to suppress NF- $\kappa$ B in the management of osteoarthritis.

**Keywords:** Nuclear Factor Kappa B (NF- $\kappa$ B), Matrix Metalloproteinase-1 (MMP1), Mesenchymal Stem Cells, Osteoarthritis, Aerobic Exercise



## تأثیر تمرین هوازی و تزریق سلول‌های بنیادی بر بیان ژن‌های NF-κB و MMP1 در بافت غضروف زانو موش‌های صحرایی نر مدل استئوآرتروز

حمیدرضا شریفی<sup>۱</sup>، ظاهر اعتماد<sup>۱\*</sup>، کمال عزیزیگی<sup>۱</sup>، پروین فرزانیگی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> گروه تربیت‌بدنی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران  
<sup>۲</sup> گروه فیزیولوژی ورزش، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۲۷ اصلاح مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۳

### چکیده

**زمینه و هدف:** فعالیت منظم هوازی و درمان با سلول‌های بنیادی تأثیرات امیدوارکننده‌ای در مدیریت استئوآرتروز دارند. افزایش بیان ژن فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-κB) نقش مهمی در تخریب مفصل در شرایط استئوآرتروز ایفا می‌کند. همچنین، بیان ژن ماتریکس متالوپروتیناز-۱ (MMP1) در استخوان مفاصل بیماران مبتلا به استئوآرتروز افزایش می‌یابد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات تمرین هوازی و تزریق سلول‌های بنیادی بر بیان ژن‌های NF-κB و MMP1 در بافت غضروف زانو موش‌های صحرایی نر مدل استئوآرتروز انجام شد.

**روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۲۵ سر موش صحرایی نر به‌صورت تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند: کنترل سالم، بیمار (القای استئوآرتروز)، بیمار+تمرین، بیمار+سلول بنیادی، و بیمار+تمرین+سلول بنیادی. برنامه تمرینی شامل ۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل بدون شیب با سرعت ۱۶ متر در دقیقه در هفته اول بود که با رعایت اصل اضافه‌بار به‌صورت تدریجی به ۵۰ دقیقه در هفته هشتم افزایش یافت. به گروه‌های مربوطه، سلول‌های بنیادی مزانشیمی با دوز ۱×۱۰<sup>۶</sup> سلول بر کیلوگرم به‌صورت تزریق یک‌مرحله‌ای تجویز شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، بافت غضروف استخراج و بیان ژن‌های NF-κB و MMP1 با روش Real-Time PCR ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** بیان ژن NF-κB در گروه استئوآرتروز به‌طور معناداری بالاتر از گروه سالم بود ( $P=0.001$ ). تمرین هوازی منجر به کاهش معنادار بیان NF-κB در مقایسه با گروه بیمار شد ( $P=0.043$ ). با این حال، درمان با سلول‌های بنیادی به‌تنهایی تأثیر معناداری بر کاهش بیان این ژن نداشت ( $P=0.077$ ). علاوه بر این، تفاوت معناداری در بیان ژن MMP1 بین گروه‌های مطالعه مشاهده نشد ( $P>0.05$ )، اما الگوی تغییرات آن مشابه تغییرات NF-κB بود.

**نتیجه‌گیری:** در حالی که درمان با سلول‌های بنیادی به‌تنهایی تأثیر معناداری بر تعدیل بیان ژن‌ها نشان نداد، تمرین هوازی منظم توانست بیان NF-κB را کاهش دهد. این یافته‌ها از پتانسیل سرکوب NF-κB از طریق تمرین ورزشی به‌عنوان مداخله‌ای مؤثر برای مدیریت استئوآرتروز حمایت می‌کند.

**کلیدواژه‌ها:** فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-κB)، ماتریکس متالوپروتیناز-۱ (MMP1)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، استئوآرتروز، تمرین هوازی

قابل توجهی در مدل‌های استئوآرتروز دارند. نتایج یک مطالعه تجربی نشان داد سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انسان، تنظیم مثبت COX2 با واسطه TNF- $\alpha$  و اینترلوکین‌های پیش التهابی، یعنی IL-1 $\alpha$ ، IL-1 $\beta$ ، IL-6، IL-8 را تغییر داد [۱۱]. سلول‌های بنیادی مزانشیمی با کاهش آزادسازی واسطه‌های التهابی و عوامل تخریبی (مانند NF- $\kappa$ B، TNF $\alpha$ ، IL-6، PGE2 و NO) و فعالیت MMP، اثرات محافظتی غضروفی نشان دادند، در حالی که تولید سایتوکین ضد التهابی IL-10 را افزایش دادند. در یک مطالعه اخیر، سلول‌های بنیادی مزانشیمی جنینی با فعال‌سازی مسیرهای AKT، ERK و AMPK پاسخ التهابی را کاهش داد، ترمیم غضروف و ترمیم استخوان زیر غضروفی را افزایش داد [۱۳].

علیرغم علاقه روزافزون به این مداخلات، مکانیسم‌های مولکولی اساسی که توسط آن فعالیت‌های تریقی سلول‌های بنیادی اثرات خود را بر استئوآرتروز اعمال می‌کنند، به خوبی شناخته نشده است. مسیرهای مولکولی مربوط به التهاب و تخریب غضروف در استئوآرتروز باید مورد بررسی قرار گیرد تا مزایای بالقوه این درمان‌ها روشن شود. در این مطالعه، هدف ما بررسی اثرات فعالیت‌های تریقی سلول‌های بنیادی بر بیان ژن کلیدی درگیر در تخریب غضروف در بافت غضروف زانو موش‌های صحرایی نر با مدل استئوآرتروز است. ژن‌های مورد نظر پروتئین‌های فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF- $\kappa$ B) و ژن ماتریکس متالوپروتئیناز-۱ (MMP1) هستند. به طور خاص، به طور خاص، NF- $\kappa$ B خانواده‌ای از فاکتورهای رونویسی را تشکیل می‌دهند که توسط سایتوکین‌های پیش التهابی، کموکاین‌ها، عوامل مرتبط با استرس و محصولات تخریب ماتریکس خارج سلولی (ECM) تحریک می‌شوند. پس از تحریک، مولکول‌های NF- $\kappa$ B فعال شده، بیان مجموعه‌ای از ژن‌ها را تحریک می‌کنند که باعث تخریب مفصل مفصلی می‌شوند که منجر به شروع و پیشرفت استئوآرتروز می‌شود. همچنین مطالعات پیشین نشان داده‌اند بیان MMP1 با پاتوژنز استئوآرتروز در ارتباط است و افزایش بیان آن منجر به تخریب مفصل می‌شود؛ بنابراین، استراتژی‌های هدفمندی که با سیگنال‌دهی NF- $\kappa$ B و MMP1 تداخل دارند، می‌توانند گزینه‌های درمانی بالقوه جدیدی را برای درمان استئوآرتروز ارائه دهند. ترکیب تمرین‌های هوازی و تریقی سلول‌های بنیادی ممکن است اثر هم‌افزایی بر بیان این ژن‌ها و ترویج ترمیم غضروف داشته باشد؛ بنابراین در این مطالعه ما این فرضیه را هم بررسی خواهیم نمود. مطالعه حاضر به ارزیابی اثرات مستقل و تعاملی تمرین‌های هوازی و تریقی سلول‌های بنیادی بر بیان ژن‌های NF- $\kappa$ B و MMP1 بافت غضروف زانو در موش‌های صحرایی نر مدل استئوآرتروز می‌پردازد.

## روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی بوده و در آن تمام شرایط و عوامل

استئوآرتروز یک بیماری دژنراتیو (Degenerative) مفصلی است که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است. مشخصه آن تجزیه تدریجی غضروف در مفاصل است که منجر به درد، سفتی و از دست دادن عملکرد می‌شود. استئوآرتروز با انحطاط پیشرونده غضروف مفصلی و رباط‌ها و همچنین سینوویت مزمن (Chronic synovitis) و بازسازی غیرطبیعی استخوان مشخص می‌شود. مفاصل زانو و ران شایع‌ترین مفاصل سینوویال درگیر هستند. با پیشرفت استئوآرتروز، بیماران از درد شدید فزاینده، محدودیت فعالیت حرکتی و حتی ناتوانی رنج خواهند برد [۱].

در حالی که چندین گزینه درمانی برای استئوآرتروز وجود دارد، هنوز نیاز زیادی به مداخلات مؤثرتر و طولانی‌مدت وجود دارد. تحقیقات اخیر نشان داده است که فعالیت‌های منظم هوازی و درمان با سلول‌های بنیادی ممکن است اثرات امیدوارکننده‌ای بر مدیریت استئوآرتروز داشته باشد. نشان داده شده است که فعالیت‌های منظم هوازی، عملکرد مفصل را بهبود می‌بخشد، درد را کاهش می‌دهد و پیشرفت استئوآرتروز را کاهش می‌دهد. فعالیت بدنی منظم برای درمان بسیاری از بیماری‌های مزمن مانند بیماری‌های سیستم حرکتی، سیستم قلبی عروقی، سیستم عصبی و سیستم متابولیک اهمیت زیادی دارد [۲، ۳]. اثرات فعالیت بدنی بر اساس نوع، مدت و شدت متفاوت است [۴]. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که فعالیت با شدت متوسط باعث بهبود استئوآرتروز می‌شود، در حالی که فعالیت شدید اثرات نامطلوبی دارد [۴، ۵]. برای مثال، یک متآنالیز از ۲۹ کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده نشان داد که فعالیت با شدت متوسط ممکن است بر ترکیب ماتریکس غضروف در حیوانات تأثیر مثبت بگذارد، در حالی که تأثیر میزان روزانه فعالیت کم شدت نامشخص بود [۵]. تمرینات هوازی نه تنها باعث تحرک چربی، جلوگیری از آتروفی عضلانی و تقویت ایمنی می‌شود، بلکه باعث تسریع بهبود غضروف آسیب‌دیده، بازیابی عملکرد مفاصل و تسکین درد مفاصل می‌شود و در نتیجه کیفیت زندگی بیماران استئوآرتروز را بهبود می‌بخشد [۶، ۷]. از سوی دیگر، درمان با سلول‌های بنیادی، راه حلی بالقوه برای بازسازی غضروف آسیب‌دیده و ترویج ترمیم بافت ارائه می‌دهد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به چندین نوع سلول از جمله سلول‌های غضروفی، آدیپوسیت‌ها، استئوبلاست‌ها، سلول‌های میوزیک و عصبی تمایز یابند [۸، ۹]. سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان از منابع مختلف، عمدتاً از مغز استخوان، بافت چربی، پالپ دندان، جفت و بند ناف و همچنین از بافت‌های اسکلتی جدا کرد [۱۰]. سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌عنوان یک منبع سلولی امیدوارکننده برای ترمیم آسیب بافت غضروفی و در عین حال اثر تعدیل‌کننده ایمنی برای کاهش التهاب در استئوآرتروز ایجاد کنند [۱۱، ۱۲].

بسیاری از تحقیقات *in vitro* و *in vivo* نشان داده‌اند سلول‌های بنیادی مزانشیمی اثرات ضدالتهابی و بازسازی

### نحوه تهیه و تزریق داخل مفصلی سلول مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی از مغز استخوان موش‌های نر نژاد ویستار سالم پس از بیهوشی با دوز مناسب کتامین و زایلازین [۱۸] استخراج شد. روش کشت با تراکم پائین سلولی بوده که سلول‌ها با تراکم ۶ تا ۵۰ سلول در هر سانتی‌متر مربع کشت داده شدند. پس از پر شدن نسبی سطح ظرف کشت؛ پاساژ صورت گرفت و مراحل فوق تا پاساژ ۳ یا ۴ که مجموعه خالصی از سلول‌هاست تکرار گردید. سلول‌های بنیادی مزانشیمی جدا شده در محیطی با DMEM با ۲۰٪ FBS در طول یک شبانه‌روز برای انتخاب سلول‌های چسبان انکوبه شدند. کشت‌ها از محیط فلاسک هر سه روز تعویض شدند تا سلول‌هایی که نجسیده‌اند جدا شوند و سلول‌های بنیادی مزانشیمی بعد از ۳ تا ۴ بار پاساژ شدن به > ۹۰٪ خلوص رسیده و به هدف تزریق انتخاب شدند. موش‌هایی که در گروه سلول‌های بنیادی مزانشیمی بودند؛ ۱۰۶×۱ (یک میلیون) سلول بر کیلوگرم از طریق تزریق داخل مفصلی، یکبار دریافت کردند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مفصل زانوی راست آن‌ها تزریق شد [۱۹].

### تهیه نمونه‌های بافتی و روش RT-PCR

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و در حالت ۱۲ ساعت ناشتایی تمام حیوانات با تزریق درون صفاقی ماده بیهوشی حاوی کتامین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند [۲۰]. پس از شکافتن حفره زانو، بافت غضروف به دقت جدا و پس از شستشو با آب مقطر و توزین وزن، در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد فریز شد. تمامی بافت فریز شده غضروف پس از پودر شدن (ساییده شدن) در نیتروژن مایع، در بافر پروتئاز (pH 4.7, PBS) هموژنیزه شده سپس به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۲ هزار دور در دقیقه در دمای ۴°C سانتریفوژ شد. در فرآیند اندازه‌گیری mRNA، مقدار ثابتی از محلول هموژنیزه شده بافتی در داخل میکروتیوب RNase free منتقل شده و روی آن یک سی‌سی تریازول (شرکت THERMO) اضافه شد. برای جداسازی RNA از فاز پروتئین و DNA حدود ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم به داخل هر میکروتیوب اضافه و برای رسوب RNA از ایزوپروپانول استفاده شد. برای تعیین غلظت RNA استخراج شده و اطمینان از عدم آلودگی به DNA و پروتئین از دستگاه نانودراپ (شرکت THERMO FISHER) استفاده شد. همچنین جهت اطمینان از عدم آلودگی RNA تام، نمونه‌ها با آنزیم DNase تیمار شدند. در روش RT-PCR، با استفاده از دستورالعمل کیت (MasterMix) ساخت کشور آمریکا، cDNA با استفاده از پرایمرهای اختصاصی که در جدول شماره ۱ ارائه شده است تکثیر شد. ۰/۵ میکرولیتر cDNA، ۷/۵ میکرولیتر کیت سایبرگرین، ۱ میکرولیتر از هر آغازگر و ۵ میکرولیتر dH<sub>2</sub>O در حجم واکنش نهایی ۱۵ میکرولیتر با هم مخلوط شدند. برنامه دمایی دستگاه Real-time PCR شامل دو مرحله بود: (۱) ۵ دقیقه

تحت کنترل می‌باشند. آزمودنی‌های پژوهش حاضر را ۲۵ سر موش‌های آزمایشگاهی نر نژاد ویستار (سن: هشت تا ۱۲ هفته، وزن: ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم) تشکیل دادند. حیوانات در مرکز تحقیقاتی حیوانات آزمایشگاهی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری در شرایط استاندارد و قابل کنترل (دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵ ± ۵۵ درصد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ با تهویه مناسب) نگهداری شدند. همچنین حیوانات در طی مطالعه با رژیم غذایی استاندارد تغذیه شدند و به‌صورت آزاد از طریق بطری مخصوص به آب دسترسی داشتند. پوشال مصرفی جهت استفاده در بستر قفس نگهداری حیوانات، خاک اره نرم با رنگ روشن بدون گرد و خاک بود که به ارتفاع ۳ تا ۵ سانتی‌متر از کف قفس قرار داده می‌شد و دو بار در هفته در تمام دوره پژوهش تعویض شد. حیوانات به‌صورت تصادفی به پنج گروه با نام‌های کنترل- سالم، بیمار (القای استئوآرتریت)، بیمار- تمرین، بیمار- سلول بنیادی، بیمار- سلول بنیادی- تمرین تقسیم شدند و مداخلات را بر اساس نام گروه دریافت کردند.

### برنامه تمرین هوازی

کل دوره تمرین شامل دو مرحله آشنایی و تمرین اصلی می‌باشد. هدف از مرحله آشنایی، سازگاری با محیط پژوهش و نوار گردان بود. بدین منظور و در مدت یک هفته، حیوانات تحت شرایط آزمایش قرار گرفتند و تمرین ورزشی را در مدت ۳ روز، هر روز به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و شیب صفر درصد بر روی تردمیل اجرا نمودند. برنامه تمرین اصلی شامل ۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل بدون شیب و با سرعت ۱۶ متر در دقیقه برای هفته اول بود که با رعایت اصل اضافه‌بار به‌صورت پیش‌رونده مدت تمرین به ۵۰ دقیقه در هفته هشتم رسید [۱۴].

### القای استئوآرتریت

القای استئوآرتریت با روش جراحی برگرفته از مطالعه Lampropoulou-Adamidou و همکاران می‌باشد [۱۵]. موش‌ها به‌وسیله کتامین (۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. سپس از زانوی راست یک برش یک سانتی‌متری برای ظاهر ساختن مفصل زانو ایجاد شد و مفصل زانو بلافاصله با جابجایی جانبی استخوان کشکک و لیگامان پتالار باز و یک برش طولی در قسمت مدیال زانو ایجاد شد. پس از جابجایی جانبی پتالا و لیگامان پتالا، یک برش در لیگامان صلیبی داخلی بدون آسیب به غضروف مفصلی و دیگر لیگامنت‌ها ایجاد شده در نهایت کپسول مفصلی با ۶ بخیه قابل جذب و پوست نیز با ۶ بخیه ابریشمی بسته شد [۱۶]. تمامی مراحل با کمترین میزان درد به حیوان، طبق اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. بر اساس مطالعات پس از حداقل ۳ هفته استئوآرتریت ایجاد می‌شود [۱۷]. پس از گذشت ۴ هفته نتایج ارزیابی بافتی نشان داد که استئوآرتریت ایجاد شده است.

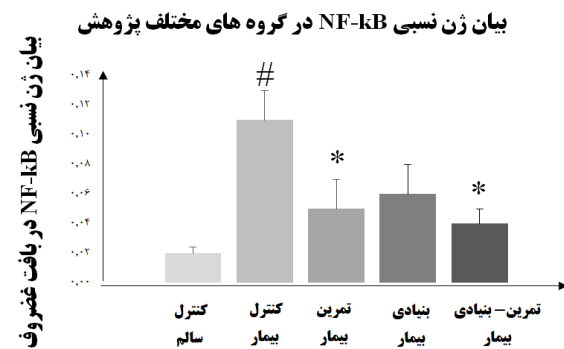
پایان PCR به منظور شکستن DNA و گرفتن منحنی ذوب حرارت داده شدند.

در دمای ۹۵ درجه سانتیگراد و (۲) ۳۰-۴۵ بار به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد و سپس به مدت ۱۰ ثانیه در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد. نمونه ها به آرامی از ۷۲ تا ۹۵ درجه سانتیگراد در

جدول ۱. پرایمرهای استفاده شده برای اندازه‌گیری بیان ژن‌ها

| ژن    | آغازگر برگشت                 | آغازگر رفت                    |
|-------|------------------------------|-------------------------------|
| NF-κB | 5'-TTCTTCTCCAGCCTTCTCCCA-3'  | 5'-GACGACACCTCTACACATAGCAG-3' |
| MMP1  | 5'-GGTCCATCAAATGGGTTATTG-3'  | 5'-CCACTAACATTGCAAAGGGTTT-3'  |
| GAPDH | 5'-CATACTCAGCACCAGCATCACC-3' | 5'-AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG-3'  |

بین بیان ژن NF-κB در گروه کنترل سالم و کنترل بیمار تفاوت معنی‌داری وجود داشت به طوری که بیان این ژن متعاقب استئوآرتروز افزایش یافت ( $P=0/001$ ). بین گروه‌های تمرین بیمار و کنترل بیمار ( $P=0/043$ )، همچنین بنیادی-تمرین-بیمار و کنترل بیمار ( $P=0/005$ ) تفاوت معنی‌داری وجود داشت به طوری که اعمال این مداخلات باعث کاهش بیان ژن NF-κB شد. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های کنترل سالم و بنیادی بیمار وجود نداشت ( $P=0/077$ ) (نمودار ۱).



گروه‌ها

نمودار ۱. تفاوت‌های بین گروهی مشخص شده به وسیله آزمون تعقیبی توکی در مورد بیان ژن NF-κB بافت غضروف. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است. \*تفاوت معنی‌دار با کنترل بیمار (استئوآرتروز). #تفاوت معنی‌دار با کنترل سالم

جدول ۱. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه در مورد بیان ژن NF-κB در گروه‌های مختلف

| NF-κB      | مجموع مربعات | درجه آزادی | میانگین مربع | F     | سطح معنی‌داری |
|------------|--------------|------------|--------------|-------|---------------|
| بین گروهی  | ۰/۰۲۳        | ۴          | ۰/۰۰۶        | ۷/۶۶۳ | ۰/۰۰۱         |
| درون گروهی | ۰/۰۱۵        | ۲۰         | ۰/۰۰۱        |       |               |
| کل         | ۰/۰۳۹        | ۲۴         |              |       |               |

کنترل بیمار نسبت کنترل سالم افزایش، و با مداخله تمرین و سلول بنیادی کاهش یافت اما تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود (شکل ۲).

### ملاحظات اخلاقی

این مقاله حاصل بخشی از رساله دکتری تصویب شده در دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنجند می‌باشد. تمام اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب وزارت بهداشت جمهوری اسلامی ایران در این مطالعه رعایت شد. پژوهش حاضر دارای کد اخلاق به شماره IR.IAU.SDJ.REC.1402.093 از دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنجند می‌باشد.

### محاسبات آماری

توصیف کمی داده‌ها با استفاده از میانگین و انحراف استاندارد انجام شد و جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و بررسی تجانس واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده شد. همچنین برای بررسی تغییرات معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه، از روش آنالیز واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمام محاسبات  $P \leq 0/05$  در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد.

### نتایج

نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه در مورد متغیر NF-κB نشان داد بین گروه‌های پژوهش تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $F=7/663, P=0/001$ ) (جدول ۱). استفاده از آزمون تعقیبی نشان داد

آنالیز داده‌های مربوط به متغیر MMP1 با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد بین گروه‌های پژوهش تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ( $F=2/180, P=0/108$ ). هرچند بیان این ژن از الگوی شبیه به NF-κB پیروی کرد بدان معنی که در گروه

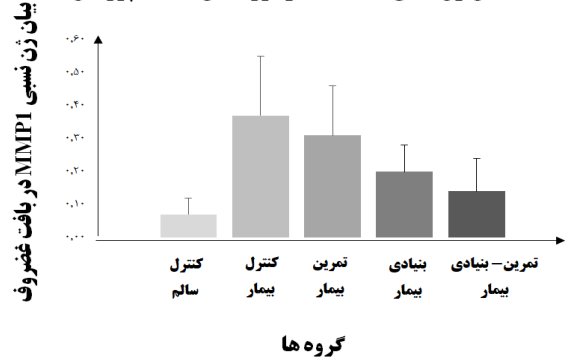
جدول ۲. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه در مورد بیان ژن MMP1 در گروه‌های مختلف

| مجموع مربعات | درجه آزادی | میانگین مربع | F     | سطح معنی‌داری | NF-κB      |
|--------------|------------|--------------|-------|---------------|------------|
| ۰/۳۰۰        | ۴          | ۰/۰۷۵        | ۲/۱۸۰ | ۰/۱۰۸         | بین گروهی  |
| ۰/۶۸۸        | ۲۰         | ۰/۰۳۴        |       |               | درون گروهی |
| ۰/۹۸۸        | ۲۴         |              |       |               | کل         |

و کاهش گونه‌های فعال اکسیژن، تعادل استرس اکسیداتیو را بهبود می‌بخشد و در نتیجه باعث کاهش فعال شدن NF-κB می‌شود [۲۴]. تمرینات هوازی منظم به ارتقاء سلامت و عملکرد بهتر مفاصل کمک می‌کند. بهبود بیومکانیک مفصل و افزایش تولید مایع سینوویال از طریق فعالیت می‌تواند فعالیت NF-κB را کاهش دهد، زیرا تحت تأثیر استرس مکانیکی روی مفاصل است [۲۵]. این به‌نوبه خود می‌تواند التهاب را کاهش داده و آرتروز را تسکین دهد. چاقی یک عامل خطر برای استئوآرتریت است و با افزایش فعالیت NF-κB مرتبط است [۲۶]. فعالیت هوازی منظم به مدیریت وزن، کاهش بافت چربی و اثرات پیش التهابی آن کمک می‌کند. با کاهش فعالیت NF-κB در بافت چربی، در واقع فعالیت بدنی می‌تواند به‌طور غیرمستقیم سطح کلی NF-κB را در بدن کاهش دهد و التهاب در آرتروز را کاهش دهد. توجه به این نکته مهم است که این مکانیسم‌ها به‌صورت مستقل عمل نمی‌کنند و مسیرهای متعدد ممکن است به‌طور هم‌افزایی برای کاهش NF-κB در شرایط استئوآرتریت با تمرینات هوازی منظم عمل کنند.

اصلی‌ترین تظاهر آسیب‌شناسی (پاتولوژی) استئوآرتریت در سطح بافتی، تخریب موضعی غضروف مفصلی است که در مفاصل متحرک به‌وسیله تخریب غضروف مفصلی همراه با استخوان‌سازی جدید در سطح و حاشیه مفاصل درگیر تظاهر می‌کند [۲۷]. عوامل متعدد موضعی و یا عمومی در ایجاد و پیشرفت استئوآرتریت نقش دارند. سن، جنس، نژاد، ژنتیک، تراکم استخوان، هورمون‌های جنسی، اختلالات آندوکراین یا متابولیک، تغذیه، چاقی، ضربه‌های مفصلی عمده، فشار بیش از حد به مفصل ناشی از نوع شغل یا ورزش، اختلالات یا نقایص مادرزادی یا رشدی مفصل، بیماری‌های التهابی یا عفونی قبلی مفصل را می‌توان جزء این عوامل برشمرد [۲، ۲۸]. آسیب ماتریکس که در استئوآرتریت رخ می‌دهد، نتیجه افزایش تولید آنزیم‌های تجزیه‌کننده ماتریکس از جمله MMPs توسط غضروف‌ها و افزایش سیکنالدهی پروتئین NF-κB است. Hulejová و همکاران بیان کردند که سطوح سایتوکاین‌ها و متالوپروتئینازها در استخوان‌های ساب کندرال در بیماران استئوآرتریت افزایش می‌یابد. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که سطوح سایتوکاین‌ها و متالوپروتئینازها به‌صورت معنی‌داری در بیماران استئوآرتریتی بالاتر از گروه کنترل بود و بالعکس سطوح IL-10 سرمی کمتری نسبت به گروه کنترل داشته‌اند؛ اما غضروف بیماران استئوآرتریتی IL-10، IL-1α، MMP2,3,9 بالاتر بود و IL-8 در سینیوم بیماران استئوآرتریتی بیشتر بود [۲۹]. در مطالعه حاضر نتایج بیان ژن MMP1 در پاسخ به مداخلات

بیان ژن نسبی MMP1 در گروه‌های مختلف پژوهش



نمودار ۲. بیان ژن MMP1 بافت غضروف در گروه‌های مختلف پژوهش. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است

## بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات فعالیت هوازی و تزریق سلول‌های بنیادی بر بیان ژن‌های NF-κB و MMP1 در بافت غضروف زانو در موش‌های صحرایی نر دارای مدل استئوآرتریت انجام شد. در مورد متغیر NF-κB، بیان ژن آن در گروه استئوآرتریت به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه سالم بود. این یافته نشان می‌دهد که NF-κB نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی استئوآرتریت ایفا می‌کند، زیرا بیان آن در گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش می‌یابد. این با مطالعات قبلی که NF-κB را در فرآیندهای تخریب غضروف مرتبط با استئوآرتریت دخیل کرده‌اند، مطابقت دارد [۲۱، ۲۲]. دیگر نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد بیان ژن NF-κB در گروه‌های تمرین-بیمار و تمرین-بنیادی بیمار (نه بنیادی-بیمار) به‌طور معنی‌داری کمتر از کنترل-بیمار بود. با توجه به اینکه تفاوت معنی‌داری بین گروه تمرین-بیمار و تمرین-بنیادی-بیمار وجود نداشت تغییرات دیده شده در گروه تمرین-بنیادی-بیمار نیز به تمرین نسبت داده می‌شود. این بدان معنی است که در مطالعه حاضر تمرین هوازی نه استفاده از سلول بنیادی درمانی، موجب کاهش بیان ژن NF-κB شده است. مکانیسم‌هایی در این ارتباط وجود دارد که در ادامه آورده شده است. فعالیت هوازی منظم به کاهش التهاب سیستمیک، از جمله در بافت‌های مفصلی تحت تأثیر آرتروز کمک می‌کند. NF-κB یک تنظیم‌کننده کلیدی التهاب است و فعالیت منظم می‌تواند فعالیت NF-κB را مهار کند و منجر به کاهش پاسخ التهابی و تولید سیتوکین شود [۲۳]. فعال شدن NF-κB با افزایش استرس اکسیداتیو همراه است که می‌تواند بیشتر به التهاب و آسیب بافتی در آرتروز کمک کند. فعالیت هوازی با تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی

در مطالعه حاضر یک میلیون سلول بر کیلوگرم از طریق تزریق داخل مفصلی (یکبار) تزریق شده است به نظر می رسد که عامل تعداد دفعات تزریق می تواند اثرگذار باشد و احتمالاً با افزایش تعداد دفعات تزریق شاهد تعدیل معنی دار متغیرهای مطالعه حاضر باشیم که نیاز به بررسی توسط پژوهشگران در مطالعات آینده را دارد. به عنوان پیشنهاد کاربردی، مطالعه حاضر بینش های ارزشمندی را در مورد اثرات ورزش هوازی و تزریق سلول های بنیادی بر بیان ژن NF-κB در مدل موش آرتروز ارائه می دهد. اگرچه این مدل جنبه های مهم بیماری انسانی را منعکس می کند، ولی قابل تعمیم به انسان نیست و مطالعات بیشتری برای تأیید یافته ها در انسان ضروری است.

### نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ورزش هوازی یا تمرینات مقاومتی می تواند از باعث افزایش BMD شود. با توجه به موضوع، ورزش می تواند به عنوان یک استراژی مفید در افزایش چگالی استخوان و جلوگیری از پوکی استخوان پیشنهاد می شود.

### تشکر و قدردانی: بدین وسیله از اساتید دانشگاه آزاد واحد

ساری که در انجام این مطالعه کمال همکاری را داشته اند سپاسگزاری می گردد.

### نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله

یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

### تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد

منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

### منابع

- Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6 (11): 625-35. [doi:10.1038/nrrheum.2010.159](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.159) PMID:20924410
- Skou ST, Pedersen BK, Abbott JH, Patterson B, Barton C. Physical Activity and Exercise Therapy Benefit More Than Just Symptoms and Impairments in People With Hip and Knee Osteoarthritis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2018; 48 (6): 439-47. [doi:10.2519/jospt.2018.7877](https://doi.org/10.2519/jospt.2018.7877) PMID:29669488
- Wang R, Tian H, Guo D, Tian Q, Yao T, Kong X. Impacts of exercise intervention on various diseases in rats. *J Sport Health Sci*. 2020; 9(3): 211-27. [doi:10.1016/j.jsjshs.2019.09.008](https://doi.org/10.1016/j.jsjshs.2019.09.008) PMID:32444146 PMCid:PMC7242221
- Schulz JM, Birmingham TB, Atkinson HF, Woehrl E, Primeau CA, Lukacs MJ, et al. Are we missing the target? Are we aiming too low? What are the aerobic exercise prescriptions and their effects on markers of cardiovascular health and systemic inflammation in patients with knee osteoarthritis? A systematic review

پژوهش تغییر معنی داری را نشان نداد ولی الگویی را به نمایش می گذارد که نقش مفید تمرین و سلول بنیادی درمانی در آن دیده می شود (شکل ۲). مطالعات گذشته نشان می دهند که عوامل التهابی تنظیم کننده MMP ها هستند. مهار سنتز و/یا فعالیت MMP ها در توسعه درمان های اصلاح ساختاری برای استئوآرتریت بسیار مهم است؛ بنابراین پیشنهاد می شود مطالعات آینده فاکتورهای مانند TNFα را اندازه گیری کنند که عدم اندازه گیری آن از محدودیت های مطالعه حاضر است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد سلول بنیادی درمانی گرچه از الگویی شبیه به اثر تمرین پیروی کرد ولی باعث ایجاد تغییر معنی داری بر بیان ژن های مورد نظر نشد. عوامل مختلفی که پتانسیل ایجاد این نتیجه تأثیر داشته اند که برخی از مهمترین آن ها در ادامه آورده بررسی خواهد شد. نوع سلول های بنیادی (مانند سلول های بنیادی مزانشیمی، سلول های بنیادی جنینی و غیره) از نظر توانایی در ترمیم بافت با هم تفاوت دارند [۳۰]. از طرفی روش های مختلف تزریق (مثلاً تزریق داخل مفصلی، تزریق وریدی و غیره) می تواند تأثیر متفاوتی بر روی نتایج داشته باشد [۳۱]. برخی روش های انتخابی ممکن است نتواند سلول ها را به طور مؤثری به محل آسیب برساند. نتایج یک مطالعه نشان داد سلول های بنیادی مزانشیمی تزریقی داخل مفصلی نسبت به سلول های بنیادی مزانشیمی که به صورت داخل وریدی تزریق شده بودند، بهبودی بهتری را در استئوآرتریت زانو نشان دادند [۳۱]. با توجه به اینکه مطالعه حاضر از سلول مزانشیمی به روش تزریق در محل مفصل بوسیله متخصص استفاده نموده است به نظر نمی رسد این عوامل در نتایج مطالعه حاضر دخیل بوده باشد. مدت مطالعه، دوز و زمان تزریق از دیگر فاکتورهای دخیل در این امر می باشند [۳۲]. دوز و زمان مناسب تزریق سلول های بنیادی نقش مهمی در اثرات درمانی آن ها دارد. دوز ناکافی یا زمان نامناسب می تواند منجر به کمبود اثرات مثبت شود. با توجه به اینکه

and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2020; 54 (13): 771-5. [doi:10.1136/bjsports-2018-100231](https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100231) PMID:31848152

- Bricca A, Juhl CB, Grodzinsky AJ, Roos EM. Impact of a daily exercise dose on knee joint cartilage - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in healthy animals. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25 (8): 1223-37. [doi:10.1016/j.joca.2017.03.009](https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.03.009) PMID:28323138
- Kabiri S, Halabchi F, Angoorani H, Yekaninejad S. Comparison of three modes of aerobic exercise combined with resistance training on the pain and function of patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Phys Ther Sport*. 2018; 32 22-28. [doi:10.1016/j.ptsp.2018.04.001](https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2018.04.001) PMID:29677565
- Loew L, Brosseau L, Kenny GP, Durand-Bush N, Poitras S, De Angelis G, et al. An evidence-based walking program among older people with knee osteoarthritis: the PEP (participant exercise preference) pilot randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2017; 36 (7): 1607-16. [doi:10.1007/s10067-017-3606-9](https://doi.org/10.1007/s10067-017-3606-9) PMID:28332010

8. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* (New York, NY). 1999; 284 (5411): 143-7. [doi:10.1126/science.284.5411.143](https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143) PMID:10102814
9. Badyra B, Sułkowski M, Milczarek O, Majka M. Mesenchymal stem cells as a multimodal treatment for nervous system diseases. *Stem Cells Translational Med.* 2020; 9 (10): 1174-89. [doi:10.1002/sctm.19-0430](https://doi.org/10.1002/sctm.19-0430) PMID:32573961 PMCid:PMC7519763
10. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. *Int Society Cellular Therapy position statement. Cytotherapy.* 2006; 8(4): 315-7. [doi:10.1080/14653240600855905](https://doi.org/10.1080/14653240600855905) PMID:16923606
11. Vonk LA, van Dooremalen SFJ, Liv N, Klumperman J, Coffey PJ, Saris DBF, et al. Mesenchymal Stromal/stem Cell-derived Extracellular Vesicles Promote Human Cartilage Regeneration In Vitro. *Theranostics.* 2018; 8 (4): 906-20. [doi:10.7150/thno.20746](https://doi.org/10.7150/thno.20746) PMID:29463990 PMCid:PMC5817101
12. Zhang W, Robertson WB, Zhao J, Chen W, Xu J Emerging Trend in the Pharmacotherapy of Osteoarthritis. *Front Endocrinol.* 2019; 10 431. [doi:10.3389/fendo.2019.00431](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00431) PMID:31312184 PMCid:PMC6614338
13. Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D, Liebergall M, Gazit Z, Aslan H, et al. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. *Blood.* 2005; 105 (5): 2214-19. [doi:10.1182/blood-2004-07-2921](https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2921) PMID:15514012
14. Zhang X, Yang Y, Li X, Zhang H, Gang Y, Bai L. Alterations of autophagy in knee cartilage by treatment with treadmill exercise in a rat osteoarthritis model. *Int J Mol Med.* 2019; 43 (1): 336-44. [doi:10.3892/ijmm.2018.3948](https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3948)
15. Lampropoulou-Adamidou K, Lelovas P, Karadimas EV, Liakou C, Triantafillopoulos IK, Dontas I, et al. Useful animal models for the research of osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014; 24 (3): 263-71. [doi:10.1007/s00590-013-1205-2](https://doi.org/10.1007/s00590-013-1205-2) PMID:23508348
16. Bendele AM. Animal models of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Int.* 2001; 1 (4): 363-76.
17. Kuyinu EL, Narayanan G, Nair LS, Laurencin CT Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *J Orthop Surg Res.* 2016; 11 19. [doi:10.1186/s13018-016-0346-5](https://doi.org/10.1186/s13018-016-0346-5) PMID:26837951 PMCid:PMC4738796
18. Ghanbari-Niaki A, Rahmati-Ahmadabad S, Ansari-Pirsaraei ZJI Effects of aerobic training on tissue nesfatin-1/nucleobindin-2 mrna, plasma nesfatin-1 and high-density lipoprotein concentration in female rats. *IJHPA.* 2013; 4(2):1-7
19. Kim JE, Lee SM, Kim SH, Tatman P, Gee AO, Kim DH, Lee KE, Jung Y, Kim SJ Effect of self-assembled peptide-mesenchymal stem cell complex on the progression of osteoarthritis in a rat model. *Int J Nanomedicine.* 2014; 9 Suppl 1 (Suppl 1): 141-57. [doi:10.2147/IJN.S54114](https://doi.org/10.2147/IJN.S54114) PMID:24872709 PMCid:PMC4024982
20. Shirvani H, Ghanbari-Niaki A, Rahmati-Ahmadabad S, Sobhani V. Effects of endurance training and herb supplementation on tissue nesfatin-1/nucleobindin-2 and ghrelin mRNA expression. *Int J Appl Exercise Physiol.* 2017; 6 (1): 72-85. [doi:10.22631/ijaep.v6i1.118](https://doi.org/10.22631/ijaep.v6i1.118)
21. Ye Y, Zhou J. The protective activity of natural flavonoids against osteoarthritis by targeting NF-κB signaling pathway. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2023;14:1117489. [doi:10.3389/fendo.2023.1117489](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1117489) PMID:36998478 PMCid:PMC10043491
22. Wang X, Wang D, Deng B, Yan L Syringaresinol attenuates osteoarthritis via regulating the NF-κB pathway. *Int Immunopharmacol.* 2023; 118 109982. [doi:10.1016/j.intimp.2023.109982](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109982) PMID:36989902
23. Liu HW, Chang SJ. Moderate Exercise Suppresses NF-κB Signaling and Activates the SIRT1-AMPK-PGC1α Axis to Attenuate Muscle Loss in Diabetic db/db Mice. *Front Physiol.* 2018; 9 636. [doi:10.3389/fphys.2018.00636](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00636) PMID:29896118 PMCid:PMC5987703
24. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Sacchetti G, Gonelli A, et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget.* 2018; 9 (24): 17181-98. [doi:10.18632/oncotarget.24729](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24729) PMID:29682215 PMCid:PMC5908316
25. Kong H, Wang XQ, Zhang XA. Exercise for Osteoarthritis: A Literature Review of Pathology and Mechanism. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14 854026. [doi:10.3389/fnagi.2022.854026](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.854026) PMID:35592699 PMCid:PMC9110817
26. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasadam I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022; 13 907750. [doi:10.3389/fimmu.2022.907750](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907750) PMID:35860250 PMCid:PMC9289681
27. Man GS, Mologhianu G Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. *J Med Life.* 2014; 7 (1): 37-41.
28. Pedersen BK, Saltin B Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015; 25 Suppl 3 1-72. [doi:10.1111/sms.12581](https://doi.org/10.1111/sms.12581) PMID:26606383
29. Hulejová H, Baresová V, Klézl Z, Polanská M, Adam M, Senolt L. Increased level of cytokines and matrix metalloproteinases in osteoarthritic subchondral bone. *Cytokine.* 2007; 38 (3): 151-156. [doi:10.1016/j.cyto.2007.06.001](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2007.06.001) PMID:17689092
30. Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. *Biosci Rep.* 2015; 35 (2): [doi:10.1042/BSR20150025](https://doi.org/10.1042/BSR20150025) PMID:25797907 PMCid:PMC4413017
31. Mostafa A, Korayem HE, Fekry E, Hosny S The Effect of Intra-articular versus Intravenous Injection of Mesenchymal Stem Cells on Experimentally-Induced Knee Joint Osteoarthritis. *J Microsc ultrastruct.* 2021; 9 (1): 31-38. [doi:10.4103/JMAU.JMAU\\_2\\_20](https://doi.org/10.4103/JMAU.JMAU_2_20) PMID:33850710 PMCid:PMC8030543
32. Carneiro DD, Araújo LT, Santos GC, Damasceno PKF, Vieira JL, Santos RRD, et al. Clinical Trials with Mesenchymal Stem Cell Therapies for Osteoarthritis: Challenges in the Regeneration of Articular Cartilage. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (12): [doi:10.3390/ijms24129939](https://doi.org/10.3390/ijms24129939) PMID:37373096 PMCid:PMC10298392

**How to Cite this Article:**

Sharifi H, Etemad Z, Azizbeigi K, Farzanegi P. Effects of Aerobic Exercise and Stem Cell Injection on the Expression of NF-κB and MMP1 Genes in the Knee Cartilage of Male Rat Models of Osteoarthritis. *Feyz Med Sci J* 2024; 28(6):595-602. [doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.6.595](https://doi.org/10.48307/FMSJ.2024.28.6.595)