

اثر هشت هفته تمرینات هوازی و عصاره‌ی سیر بر بیان ژن SEMA3C در قشر مخ رت‌های چاق

امید نظری^۱، حبیب اصغریپور^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: چاقی با افزایش التهاب سیستمیک و اختلال در مسیرهای نوروایمیونولوژیک همراه است و SEMA3C به عنوان یک سمافورین مرتبط با اختلالات متابولیکی شناخته شده است. هدف این مطالعه، بررسی اثر تمرینات هوازی و عصاره‌ی سیر بر بیان ژن SEMA3C قشر مخ در رت‌های چاق بود.

روش‌ها: در مطالعه‌ی تجربی حاضر، ۲۵ رت نر ویستار به پنج گروه (کنترل سالم، کنترل چاق، چاق+سیر، چاق+ورزش، چاق+سیر+ورزش) تقسیم شدند. رژیم پرچرب به مدت ۱۲ هفته برای القای چاقی استفاده شد. تمرینات هوازی متوسط و عصاره‌ی سیر خوراکی به مدت هشت هفته تجویز شدند. بیان ژن SEMA3C در قشر مخ با روش RT-PCR تعیین شد. برای تحلیل داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه استفاده شد.

یافته‌ها: القای چاقی موجب افزایش معنی‌دار بیان SEMA3C شد ($P = ۰/۰۱۲$). مصرف عصاره‌ی سیر به طور معناداری بیان SEMA3C را کاهش داد ($P = ۰/۰۰۴$). در حالی که ورزش تنها کاهش غیرمعناداری ایجاد کرد ($P = ۰/۱۳۱$). اثر ترکیبی سیر و ورزش بیشترین کاهش را ایجاد کرد ($P = ۰/۰۰۱$) و از نظر آماری نسبت به گروه ورزش معنادار بود ($P = ۰/۰۳۰$).

نتیجه‌گیری: عصاره‌ی سیر اثر قدرتمندتری نسبت به ورزش در کاهش بیان SEMA3C دارد و ترکیب آن با ورزش اثرات هم‌افزا ایجاد می‌کند. این یافته‌ها اهمیت مداخلات تغذیه‌ای و به‌ویژه مصرف عصاره سیر در مدیریت اثرات نامطلوب چاقی بر سلامت مغز و مسیرهای نوروایمیونولوژیک را نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: چاقی؛ سمافورین ۳ C؛ سیر؛ ورزش؛ قشر مخ

ارجاع: نظری امید، اصغریپور حبیب. اثر هشت هفته تمرینات هوازی و عصاره‌ی سیر بر بیان ژن SEMA3C در قشر مخ رت‌های چاق. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۶۵): ۹۱۴-۹۲۱.

مقدمه

پاتوفیزیولوژی چاقی، به مجموعه‌ای از تغییرات پیچیده و به هم پیوسته در مسیرهای متابولیک، هورمونی، التهابی و عصبی گفته می‌شود که در اثر عدم تعادل مزمن بین دریافت و مصرف انرژی ایجاد شده و منجر به تجمع غیرطبیعی بافت چربی و بروز اختلالات عملکردی در ارگان‌های مختلف بدن می‌گردد (۱). شیوع چاقی به طور نگران‌کننده‌ای در حال افزایش است، به گونه‌ای که از سال ۱۹۷۵ تاکنون تقریباً سه برابر در سراسر جهان افزایش یافته است (۲). چاقی صرفاً نتیجه افزایش وزن نیست، بلکه یک بیماری متابولیک چندسیستمی است که با التهاب مزمن، مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد بافت چربی شناخته می‌شود و زمینه‌ساز دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی-عروقی و سایر اختلالات متابولیک است (۱، ۳).

عوامل مرتبط با سبک زندگی، به‌ویژه فعالیت‌های جسمانی منظم و مصرف برخی مواد مغذی طبیعی، نقش مهمی در کنترل چاقی و کاهش عوارض متابولیک آن دارند (۱، ۴). ورزش منظم با افزایش مصرف انرژی، بهبود حساسیت به انسولین و کاهش التهاب مزمن بافت چربی، می‌تواند به اصلاح پروفایل متابولیکی کمک کند (۱، ۵). از سوی دیگر، مواد مغذی طبیعی مانند پلی‌فنول‌ها، فیبرها و ترکیبات آنتی‌اکسیدانی با اثرات ضدالتهابی و بهبود عملکرد سلول‌های چربی و مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با متابولیسم، می‌توانند به کاهش وزن و پیشگیری از اختلالات قلبی-عروقی و دیابت نوع ۲ کمک کنند (۴، ۶). بنابراین، مداخلات سبک زندگی به عنوان یک استراتژی غیرتهاجمی و پایدار، می‌تواند در مدیریت چاقی و عوارض آن مؤثر باشند.

۱- دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران

۲- دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حبیب اصغریپور؛ دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران

Email: Habibasgharpour@iau.ac.ir

گسترش بیماری‌های متابولیک، می‌تواند اثرات منفی بر سیستم کل بدن داشته باشد (۱۲).

تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی می‌تواند به‌عنوان یک مداخله تعدیل‌کننده در درمان چاقی و در چارچوب طب مکمل عمل کرده و با بهبود عملکرد متابولیکی در بافت‌های مختلف، اختلالات ناشی از چاقی را کاهش دهد (۱، ۱۳، ۱۴). گزارش شده است که تمرینات ورزشی می‌تواند از طریق تعدیل برخی سمافورین‌ها از جمله SEMA3E (۱۵، ۱۶) و SEMA3C (۱۷) می‌تواند اثرات مثبتی بر بهبود اختلالات متابولیکی داشته باشد. از طرفی برخی تحقیقات نشان‌دهنده‌ی اثرات مثبت ترکیب تمرینات ورزشی و تغذیه بر بهبود متابولیسم می‌شود (۱۶، ۱۸، ۱۹). با این حال، تاکنون پژوهشی که به بررسی اثر تمرینات ورزشی همراه با عصاره‌ی سیر بر بیان ژن SEMA3C به‌عنوان یک سمافورین مرتبط با اختلالات متابولیک بپردازد، انجام نشده است؛ این امر ضرورت انجام تحقیق حاضر را نشان می‌دهد. با توجه به مطالب گفته شده هدف تحقیق حاضر با هدف مقایسه‌ی اثر تمرینات هوازی و سیر بر بیان ژن SEMA3C قشر مخ در رت‌های چاق انجام شد.

روش‌ها

در تحقیق تجربی حاضر که تحت نظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود و کد اخلاق IR.IAU.SHAHROOD.REC.1399.006 در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی انجام شد. ۲۵ سر رت صحرایی نر و بیستار بعد از پایان سه هفته‌ی (پایان شیرخوارگی)، در قفسه‌های مخصوص جوندگان از جنس PVC با درپوش توری فلزی که کف آن‌ها با تراشه‌های تمیز چوب پوشانده شده بود، تقسیم شدند. دمای اتاق $22 \pm 1/4$ درجه‌ی سانتی‌گراد با رطوبتی معادل ۶۵ تا ۷۵ درصد بود. نمونه‌ها طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری، با در دسترس بودن آب و غذا که غذای مورد استفاده آن‌ها، غذای فشرده و آماده مخصوص رت، ساخت کارخانه خوراک جوانه خراسان و آب مصرفی، آب تصفیه شده شهری بود که در ظرف آبخوری از جنس PVC در دسترس گروه حیوانات قرار گرفت. تمامی حیوانات در طول دوره ۱۲ هفته‌ای، هفته‌ای یک بار توزین شدند. گروه کنترل از جیره رت معمولی (۶۰ درصد کربوهیدرات، ۳۰ درصد چربی و ۱۰ درصد پروتئین) و در گروه‌های القاء چاقی به‌مدت ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب (۴۰ درصد پروتئین، ۴۰ درصد چربی و ۲۰ درصد کربوهیدرات) استفاده شد (۲۰). برای تأیید ایجاد چاقی، شاخص لی (Lee Index) به عنوان یکی از شاخص‌های معتبر در تعیین وضعیت چاقی در جوندگان مورد استفاده قرار گرفت در این مطالعه، طول بدن حیوانات از نوک بینی تا مقعد با استفاده از خط‌کش اندازه‌گیری شد و

در مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده شده است که سیر (*Allium sativum*) می‌تواند اثرات ضد چاقی و ضد مقاومت به انسولین داشته باشد؛ به‌عنوان مثال، مصرف عصاره سیر در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بر زنان چاق همراه با رژیم کم‌کالری باعث کاهش قابل توجه شاخص توده بدنی، دور کمر و مقاومت به انسولین شد و همچنین ترکیب میکروبی روده را به نفع باکتری‌های مفید تغییر داد، که ممکن است به بهبود متابولیسم انرژی کمک کند (۷). همچنین در بررسی سیستماتیک و متاآنالیز RCT‌ها مشخص شده است که سیر می‌تواند به‌طور معنی‌داری سطح گلوکز ناشتا و شاخص مقاومت به انسولین را بهبود بخشد و نشانگرهای لیپیدی و التهابی مرتبط با سندرم متابولیک را کاهش دهد (۸). در مدل‌های حیوانی نیز مصرف سیر یا ترکیبات فعال آن مانند آلیین باعث کاهش مقاومت به انسولین، بهبود تحمل گلوکز و کاهش اندازه آدیپوسیت‌ها شده است (۹). این شواهد نشان می‌دهد که سیر می‌تواند به‌عنوان یک مداخله تغذیه‌ای مؤثر در کاهش وزن و بهبود حساسیت به انسولین و اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی مورد استفاده قرار گیرد، اگرچه برای اثبات کامل اثرات آن در جمعیت‌های مختلف انسانی به مطالعات بیشتری نیاز است.

چاقی، با اختلال در عملکرد اندوکرینی بافت چربی همراه است، به‌گونه‌ای که تغییر در ترشح ادیپوکین‌ها نقش کلیدی در بروز اختلالات متابولیکی مرتبط با چاقی ایفا می‌کند (۱). سمافورین‌ها خانواده‌ای بزرگ از پروتئین‌ها هستند که در فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک نقش دارند و در اکثر بافت‌ها از ویروس‌ها تا پستانداران بیان می‌شوند. این خانواده شامل ۳۰ پروتئین در هشت کلاس است که کلاس‌های ۱ و ۲ در بی‌مهرگان و کلاس‌های ۳-۷ در مهره‌داران یافت می‌شوند. تمامی سمافورین‌ها دارای دامنه خارج‌سلولی Sema و دامنه‌های اضافی مانند PSI، شبه ایمونوگلوبولین، ترومبوسپوندين و دامنه C-ترمینال هستند. گیرنده‌های آن‌ها شامل پلکسین‌ها، نوروپیلین‌ها و مولکول‌های دیگر مانند اینتگرین‌ها و RTK‌ها است، و اتصال دامنه Sema بین هومودایمر سمافورین و پلکسین، دایمری شدن پلکسین و انتقال سیگنال را تسهیل می‌کند (۱۰). سمافورین ۳ C (semaphorin 3 C) SEMA3C یک پروتئین ترشحی و عضو خانواده سمافورین‌های کلاس ۳ است که در اصل به‌عنوان مولکولی راهنمای رشد آکسون‌های عصبی شناخته می‌شد، اما امروزه به‌عنوان یک ادیپوکین نوظهور نیز مطرح است. SEMA3C توسط بافت چربی سفید، به‌ویژه آدیپوسیت‌ها، بیان و ترشح می‌شود و از طریق گیرنده‌های نوروپیلین‌ها (NRP1/NRP2) و پلکسین‌ها (PLXN) اعمال اثر می‌کند (۱۱، ۱۲).

گزارش شده است که رژیم غذایی پرچرب سطح SEMA3C در عضله اسکلتی را افزایش می‌دهد، که با توجه به نقش این ادیپوکین در

وزن بدن با ترازوی دیجیتال ثبت گردید. بر اساس مقادیر گزارش شده در مطالعات پیشین، شاخص لی بیشتر از ۳۰۰ به عنوان معیار چاقی در نظر گرفته شد (۲۱). بنابراین، حیواناتی که شاخص لی آن‌ها بالاتر از این مقدار بود، به عنوان رت‌های چاق در نظر گرفته شدند. تعداد ۵ رت در هر گروه بر اساس مطالعات پیشین مشابه در زمینه اثر عصاره‌ی سیر و فعالیت ورزشی بر چاقی و متابولیسم انتخاب شد (۲۰، ۲۲). گروه‌های مورد مطالعه شامل کنترل سالم ($n = 5$)، کنترل چاق ($n = 5$)، چاق+عصاره‌ی سیر ($n = 5$)، چاق+فعالیت هوازی ($n = 5$) و چاق+عصاره‌ی سیر+فعالیت هوازی ($n = 5$) بودند.

برنامه‌ی تمرینی: تمرینات هوازی (۳۰ دقیقه در روز، ۸ متر در دقیقه و ۵ روز در هفته) بر روی تردمیل جوندگان (۵ لاین، شرکت دانشسلاار ایرانیان) توسط رت‌هایی که رژیم غذایی پرچربی دارند انجام شد. شدت تمرین بر اساس برنامه‌ی پیشنهادی Cho و همکاران طراحی شد (۲۰). رت‌های چاق به مدت ۸ هفته تحت برنامه تمرینی هوازی با شدت متوسط قرار گرفتند تا تأثیر آن بر متابولیسم و عملکرد فیزیولوژیک مورد بررسی قرار گیرد. پروتکل تمرین در جدول ۱ ارایه شده است.

جدول ۱. پروتکل تمرین ورزشی

تواتر (روز در هفته)	شیب (درصد)	مدت زمان (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)
۵	۰	۵	۸
		۵	۱۱
		۲۰	۱۵
		۱۰	۸

مکمل سیر: نحوه‌ی تهیه و استفاده از مکمل سیر بدین صورت بود که در ابتدا سیر کهنه از بازار تهیه، سپس تمیز و خرد (له) شد. بعد در دما و رطوبت معمولی به مدت سه ماه مانده و به روش ماسراسیون (خیساندن) عصاره شد. ابتدا در یک بالن یک لیتری میزان ۵۰ گرم از سیر خردشده را ریخته و به نسبت ۱ به ۳ متانول به آن اضافه و روی دستگاه تکان‌دهنده به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شد. سپس عصاره حاصل توسط کاغذ صافی و قیف بوختر صاف و بر روی تقاله باقی مانده، متانول ریخته شد. بعد از ۲۴ ساعت دوباره صاف و به عصاره‌ی اول اضافه شد. بعد از آن عصاره در دستگاه تقطیر در خلا در دمای ۵۰ درجه و دور چرخش ۷۰ تقطیر شد، تا زمانی که حجم باقی‌مانده به یک پنجم حجم اولیه برسد. در این حالت مخزن عصاره، از دستگاه جدا و عصاره باقی‌مانده بعد از سرد شدن، سه مرتبه و هر بار با حجم ۵۰ میلی‌لیتر کلروفرم دکانته شد. باقی‌مانده در ظرف پتری با وزن معلوم ریخته و در دمای ۵۰ درجه‌ی سانتی‌گراد در دستگاه آون خشک شد.

بافت‌برداری و بررسی بیان ژن: در پایان دوره‌ی مداخله، رت‌ها پس از ۱۲ ساعت ناشتایی با استفاده از ترکیب کتامین-زایلایزین بیهوش شدند و پس از اطمینان از بیهوشی کامل، مطابق با اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی قربانی گردیدند. پس از تخلیه خون از قلب، جمجمه باز شد و مغز حیوان به‌طور کامل خارج شد. برای جداسازی قشر مخ، مغز بر روی سطح سرد قرار داده شد و با استفاده از ابزار جراحی استریل، بافت قشر مخ با دقت از سایر نواحی مغزی تفکیک گردید. نمونه‌های استخراج‌شده بلافاصله با محلول سالین سرد شستشو داده شدند و در محلول RNeasy Lysis Buffer قرار گرفت تا RNA پایدار بماند. نمونه‌ها در میکروتیوب‌های استریل ذخیره و تا زمان انجام آزمایش‌ها در دمای منفی ۸۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای اندازه‌گیری بیان ژن SEMA3C از تکنیک Real-time PCR (Q-PCR) استفاده شد. واکنش‌ها با کیت RealQ Plus rx Master Mix Green در دستگاه Applied Biosystem DNA Analyzer انجام شد. توالی‌های پرایمر Sema3C از پایگاه داده NCBI استخراج و با نرم‌افزارهای Oligo و GenRunner طراحی و اختصاصی بودن آن‌ها با برنامه BLAST بررسی شد. ژن HPRT به عنوان ژن مرجع (Housekeeping gene) استفاده شد. بیان ژن SEMA3C به روش $\Delta\Delta Ct$ سنجیده شد و با فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه گردید.

پس از اطمینان طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk، در بخش آمار توصیفی از میانگین و انحراف استاندارد برای توصیف داده‌ها و سپس در بخش آمار استنباطی با رعایت برابری واریانس داده‌ها، از آزمون آنالیز واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. سطح معناداری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد و تمام محاسبات، تجزیه و تحلیل آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شدند.

یافته‌ها

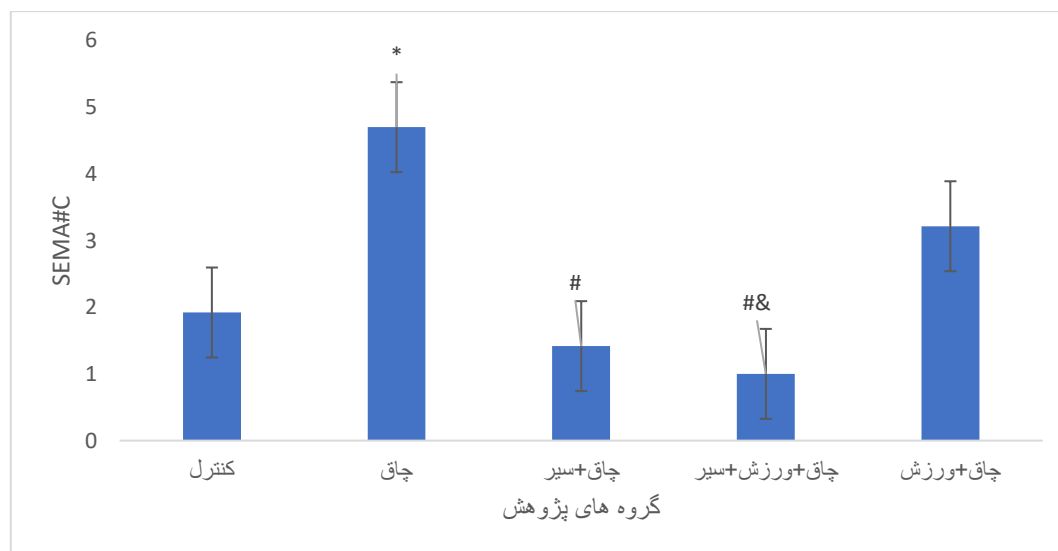
نتایج تحلیل واریانس یک طرفه (جدول ۲) بر سطوح SEMA3C گروه‌های مختلف پژوهش نشان‌دهنده‌ی آن است که؛ ارزش F محاسبه شده (۴/۹۹۶) و معنی‌داری آن در سطح $P = 0.007$ حاکی از وجود تفاوت معنی‌داری بین سطوح SEMA3C در گروه‌های مختلف پژوهش است. نتایج آزمون تعقیبی LSD در جدول ۳ ارائه شده و به‌صورت گرافیکی نیز در شکل ۱ نمایش داده شده است.

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه سطوح SEMA3C در گروه‌های مختلف پژوهش

منابع تغییر	مجموع مربعات	درجات آزادی	میانگین مربعات	F	P
بین گروهی	۴۴/۰۲۴	۶۴	۱۱/۰۰۶	۴/۹۹۶	۰/۰۰۷
درون گروهی	۳۹/۶۵۷	۱۸	۲/۲۰۳	-	-
جمع کل	۸۳/۶۷۱	۲۲	-	-	-

جدول ۲. نتایج آزمون تعقیبی LSD سطوح SEMA3C گروه‌های مختلف پژوهش

گروه (I)	گروه (J)	اختلاف میانگین (I-J)	خطای استاندارد	P
کنترل سالم	کنترل چاق	-۲/۷۸	۱/۰	۰/۰۱۲
	چاق + سیر	۰/۵۰	۱/۰۵	۰/۶۳۷
	چاق + ورزش	-۱/۲۹	۱/۰	۰/۲۱۰
	چاق + ورزش + سیر	۰/۹۲	۰/۹۶	۰/۳۶۸
کنترل چاق	چاق + سیر	۳/۲۸	۱/۰	۰/۰۰۴
	چاق + ورزش	۱/۴۹	۰/۹۴	۰/۱۳۱
	چاق + ورزش + سیر	۳/۷۰	۰/۹۴	۰/۰۰۱
چاق + سیر	چاق + ورزش	-۱/۸۰	۱/۰	۰/۰۸۸
	چاق + ورزش + سیر	۰/۴۲	۱/۰	۰/۶۸۱
چاق + ورزش	چاق + ورزش + سیر	۲/۲۱	۰/۹۴	۰/۰۳۰



شکل ۱. مقایسه میانگین سطوح SEMA3C در گروه‌های مختلف پژوهش؛

*: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ #: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل چاق؛ &: تفاوت معنادار نسبت به گروه چاق + ورزش

عضله‌ی اسکلتی می‌شود (۱۲). همچنین، Kyohara و همکاران گزارش کردند که تیمار با گلوکز بالا یا فعال‌کننده گلوکوکیناز منجر به افزایش بیان SEMA3C در جزایر لانگرهانس پانکراس رت‌ها می‌شود (۲۲). نتایج حاضر با شواهد موجود در ادبیات علمی همخوانی داشت؛ مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سیگنال‌دهی SEMA3 نقش کلیدی در توسعه مدارهای نورونی هیپوتالاموس مرتبط با تنظیم انرژی و وزن دارد

بحث

یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که القای چاقی موجب افزایش بیان ژن SEMA3C در قشر مخ نسبت به گروه سالم شد. اگرچه تحقیقاتی که به طور خاص اثر رژیم غذایی پرچرب بر بیان SEMA3C در بافت قشر مخ بررسی کرده باشند محدود است، پژوهش دهقانی و چراغ نشان دادند که رژیم غذایی پرچرب موجب افزایش سطح SEMA3C در

(۱۱، ۲۴). این یافته‌ها نشان می‌دهد که افزایش بیان SEMA3C در قشر مخ رت‌های چاق می‌تواند بخشی از مکانیزم مغز برای پاسخ به اختلالات متابولیکی و تنظیم انرژی باشد (۲۴).

این افزایش بیان ژن ممکن است ناشی از ایجاد یک ریز محیط التهابی مزمن با شدت پایین و افزایش ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی در چاقی باشد، که تغییر در بیان مولکول‌های دخیل در تنظیم پاسخ‌های عصبی - ایمنی را قابل انتظار می‌سازد (۲۵). شواهد نشان می‌دهد که سمافورین‌ها علاوه بر نقش کلاسیک خود در هدایت آکسونی، دارای عملکردهای ایمن‌تنظیمی و نوروایمیونولوژیک هستند و در شرایط التهابی بیان آن‌ها تغییر می‌کند (۲۶، ۲۷). بنابراین، افزایش بیان SEMA3C در قشر مخ رت‌های چاق ممکن است به‌عنوان یک پاسخ جبرانی یا پاتولوژیک به التهاب سیستمیک و نوروانفلامیشن ناشی از چاقی تعبیر شود. گزارش شده است که سمافورین‌ها در تعامل با سلول‌های ایمنی، میکروگلیا و نورون‌ها نقش داشته و می‌توانند بازآرایی ساختاری نورون‌ها، پلاستیسیته سیناپسی و عملکرد شبکه‌های عصبی را تحت تأثیر قرار دهند.

در بررسی اثرات مداخلات، نتایج نشان داد که مصرف عصاره‌ی سیر موجب کاهش بیان ژن SEMA3C نسبت به گروه چاق شد. مطالعه‌ی Yasmin و همکاران نشان داد که ترکیبات فعال سیر قادرند با تعامل با گیرنده‌ی نروپلین-۱، یکی از گیرنده‌های اصلی SEMA3C، سیگنال‌دهی این سمافورین را مهار کنند (۲۸). در مغز رت‌ها، SEMA3C با گیرنده NRP1 در نورون‌ها و احتمالاً سلول‌های حمایت‌کننده (مثل میکروگلیا) تعامل دارد (۲۸، ۲۹). عصاره سیر، به‌ویژه ترکیبات فعال مانند فروکتوزیل‌آرژینین و آلپسین، اثرات نوروپروتکتیو قدرتمندی دارد (۳۲-۳۰)، که مستقیماً با پاتولوژی القا شده توسط سمافورین‌ها مقابله می‌کند. این ترکیبات با مهار فعالیت بیش از حد میکروگلیا، کاهش تولید نیتریک اکسید و رادیکال‌های آزاد، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی را کاهش می‌دهند (۳۰). این اقدامات، محرک‌های اصلی افزایش بیان پروتئین‌هایی مانند SEMA3C را تضعیف کرده و منجر به کاهش معنادار بیان آن می‌شوند.

اگرچه تمرینات ورزشی موجب کاهش بیان SEMA3C نسبت به گروه چاق کنترل شد، این تغییرات از نظر آماری معنادار نبود، اما ورزش باعث شد که سطح بیان ژن در رت‌های چاق دیگر با گروه کنترل سالم تفاوت معنی‌داری نداشته باشد. نتایج مطالعات پیشین نشان داده است که تمرینات ورزشی می‌توانند بیان ژن SEMA3C را تعدیل کنند. در این راستا، پژوهش تفضلی و چراغ بیرجندی نشان داد که هشت هفته تمرین مقاومتی و تمرین تناوبی شدید در رت‌های سالمند چاق، موجب کاهش معنی‌دار بیان ژن SEMA3C در بافت چربی شد (۱۷). عدم همسویی نتایج تحقیق حاضر با پژوهش تفضلی

و چراغ بیرجندی ممکن است به تفاوت در نوع بافت مورد بررسی، ویژگی‌های فیزیولوژیک بافت‌ها و نحوه پاسخ آن‌ها به تمرین ورزشی مربوط باشد. بافت چربی به‌عنوان یک بافت متابولیکی و اندوکرینی، نسبت به تمرین ورزشی پاسخ سریع‌تر و مستقیم‌تری در تنظیم آدیپوکاین‌ها و شاخص‌های متابولیکی نشان می‌دهد؛ در حالی که بافت قشر مخ تحت تأثیر مکانیسم‌های پیچیده‌تری از جمله تنظیمات نوروایمیونولوژیک، پلاستیسیته عصبی و تعاملات نورون-گلیا قرار دارد و ممکن است برای بروز تغییرات معنی‌دار ژنی به مدت زمان طولانی‌تر یا شدت متفاوتی از تمرین نیاز داشته باشد. علاوه بر این، تفاوت در نوع تمرین، شدت فعالیت، سن حیوانات مورد مطالعه و مدت زمان مداخله نیز می‌تواند در ایجاد این اختلاف نتایج نقش داشته باشد. ورزش منظم با افزایش مصرف انرژی و بهبود حساسیت به انسولین، منجر به کاهش توده چربی سفید، بهبود ساختار بافت چربی و کاهش ترشح آدیپوکاین‌ها و سیتوکین‌های التهابی می‌شود (۳۳). از آنجا که سطح خونی SEMA3C با درجه چاقی و التهاب سیستمیک ارتباط مستقیم دارد (۳۴)، ورزش با کاهش این محرک‌ها، منبع اصلی تحریک بیان SEMA3C را تضعیف می‌کند.

همچنین، ورزش با کاهش التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو، سیگنال‌های بالادستی تولید SEMA3C در مغز را مهار می‌کند (۲۶، ۳۳). ورزش باعث ترشح فاکتورهای نوروتروفیک شده و نوروپلاستیسیته و سلامت نورون‌ها را بهبود می‌بخشد، ضمن اینکه دارای اثرات ضدالتهابی در مغز نیز است (۳۵، ۳۶). به طور خلاصه، ورزش و عصاره سیر با ایجاد تغییرات سیستمیک و عصبی، محیط مغز را اصلاح کرده و بیان ژن SEMA3C در قشر مخ را کاهش می‌دهند، که این کاهش می‌تواند شاخصی از بهبود پاتولوژی عصبی ناشی از چاقی باشد.

در مقایسه بین گروه‌های مداخله، مشخص شد که اثر ترکیبی عصاره‌ی سیر و تمرین بر کاهش بیان ژن SEMA3C نسبت به گروه تمرین به‌تنهایی بیشتر و از نظر آماری معنی‌دار بود. این یافته می‌تواند ناشی از هم‌افزایی اثرات نوروپروتکتیو عصاره سیر و ورزش باشد. عصاره سیر با کاهش التهاب عصبی و فعالیت بیش از حد میکروگلیا و ورزش با کاهش التهاب سیستمیک و عصبی، افزایش مصرف انرژی و بهبود حساسیت به انسولین، هر یک به طور جداگانه موجب کاهش محرک‌های بالادستی بیان SEMA3C می‌شوند. ترکیب این دو مداخله باعث مهار همزمان مسیرهای سیگنالینگ التهابی و اکسیداتیو در مغز شده و در نتیجه اثر کاهش بیان SEMA3C تقویت می‌شود. به عبارت دیگر، عصاره‌ی سیر و ورزش به شکل مکمل عمل کرده و اثرات هر یک را در بازگرداندن سطح SEMA3C به حالت نزدیک به گروه سالم افزایش می‌دهند.

به‌طور معناداری بیان SEMA3C را کاهش داد و اثر آن قوی‌تر از مداخله ورزش به تنهایی بود. تمرینات هوازی موجب کاهش غیرمعنادار بیان ژن شد، اما ترکیب ورزش با عصاره‌ی سیر بیشترین کاهش را ایجاد کرد و هم‌افزایی اثرات آن‌ها را نشان داد. این یافته‌ها اهمیت عصاره‌ی سیر و ورزش منظم را در مدیریت اثرات نامطلوب چاقی بر سلامت مغز و مسیرهای نوروایمیونولوژیک تأکید می‌کند و نشان می‌دهد که ترکیب عصاره‌ی سیر با فعالیت جسمانی می‌تواند به بازگرداندن سطح SEMA3C به شرایط نزدیک به سالم کمک کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری رشته‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی گرایش فیزیولوژی ورزشی با کد ۱۸۴۴۸۲۰۳۱۵۰۸۰۴۰۱۴۰۱۱۶۲۵۹۰۱۶۰ می‌باشد که در دانشگاه آزاد اسلامی استان گلستان واحد علی آباد کتول به تصویب رسیده و با حمایت مالی دانشجو به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات همه کسانی که در انجام این پژوهش همراهی کردند تقدیر و تشکر می‌شود.

یکی از محدودیت‌های این مطالعه، استفاده از مدل موشی بود که ممکن است به‌طور کامل بازتاب‌دهنده پاسخ‌های انسانی نباشد. علاوه بر این، بررسی بیان ژن تنها در قشر مخ انجام شد و سایر نواحی مغز که ممکن است در مسیرهای عصبی-ایمنی و متابولیک دخیل باشند، مورد ارزیابی قرار نگرفت. محدودیت دیگر، کوتاه‌مدت بودن دوره مداخلات بود، به‌طوری که اثرات طولانی‌مدت عصاره سیر و ورزش بر بیان ژن SEMA3C و عملکرد عصبی-شناختی بررسی نشد. همچنین، تمرکز مطالعه بر سطح mRNA بود و تحلیل پروتئینی یا فعالیت عملکردی SEMA3C در نورون‌ها و آستروسیت‌ها انجام نگرفت. در نهایت، تعاملات پیچیده بین التهاب سیستمیک، فعالیت میکروگلیا و بیان ژن‌های عصبی-ایمنی نیازمند بررسی‌های بیشتر برای درک کامل مکانیسم‌ها است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که القای چاقی در رت‌ها موجب افزایش بیان ژن SEMA3C در قشر مخ می‌شود که احتمالاً ناشی از افزایش التهاب سیستمیک و اختلالات نوروایمیونولوژیک است. عصاره سیر

References

- Gholabi A, Ghalavand A, Barmala A, Sadegh Joola M, Gholami A. Effect of exercise training on insulin dysfunction related to obesity across the lifespan. *Razi Journal of Medical Sciences* 2025; 32(1): 1-20.
- Kokkorakis M, Chakhtoura M, Rhayem C, Al Rifai J, Ghezzawi M, Valenzuela-Vallejo L, et al. Emerging pharmacotherapies for obesity: a systematic review. *Pharmacol Rev* 2025; 77(1): 100002.
- Ghalavand A, RahmaniGhobadi M. Effect of exercise and insulin signaling on glucose transporter type 4 in skeletal muscles: a narrative review [in Persian]. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2023; 31(1): 6244-57.
- Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(1): 14-23.
- Mambrini SP, Grillo A, Colosimo S, Zarpellon F, Pozzi G, Furlan D, et al. Diet and physical exercise as key players to tackle MASLD through improvement of insulin resistance and metabolic flexibility. *Front Nutr* 2024; 11: 1426551.
- Halagali P, Inamdar A, Singh J, Anand A, Sadhu P, Pathak R, et al. Phytochemicals, herbal extracts, and dietary supplements for metabolic disease management. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2025; 25(12): 993-1016.
- Ettehad-Marvasti F, Ejtahed H-S, Siadat S-D, Soroush A-R, Hoseini-Tavassol Z, Hasani-Ranjbar S, et al. Effect of garlic extract on weight loss and gut microbiota composition in obese women: A double-blind randomized controlled trial. *Front Nutr* 2022; 9: 1007506.
- Varade S, Nadella M, Hirake A, bhausaheb Mungase S, Ali A, Adela R. Effect of garlic on the components of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ethnopharmacol* 2024; 318(Pt B): 116960.
- Sánchez-Sánchez MA, Zepeda-Morales ASM, Carrera-Quintanar L, Viveros-Paredes JM, Franco-Arroyo NN, Godínez-Rubí M, et al. Alliin, an Allium sativum nutraceutical, reduces metaflammation markers in DIO mice. *Nutrients* 2020; 12(3): 624.
- Lu Q, Zhu L. The role of semaphorins in metabolic disorders. *Int J Mol Sci* 2020; 21(16): 5641.
- Nam JS, Ahn CW, Park HJ, Kim YS. Semaphorin 3 C is a novel adipokine representing exercise-induced improvements of metabolism in metabolically healthy obese young males. *Sci Rep* 2020; 10(1): 10005.
- Dehghan F, Cheragh BS. Effect of obesity on skeletal muscle semaphorin 3c levels in male and female Wistar Rats [in Persian]. *J North Khorasan Univ Med Sci* 2022; 14(3): 92-9.
- Ghalavand A, Nasiri M, Kardan H, Azari BB, Dalaramnasab M, Dadvar N. The effect of a short period of aerobic training on serum Asprosin, glycemic control, and lipid profile in women with type 2 diabetes. *Int J Basic Sci Med* 2024; 9(1): 10-4.
- Saeidi A, Haghighi MM, Kolahdouzi S, Daraei A, Abderrahmane AB, Essop MF, et al. The effects of physical activity on adipokines in individuals with

- overweight/obesity across the lifespan: A narrative review. *Obesity reviews* 2021; 22(1): e13090.
15. EbadiAsl H, Mirzaei B, Damirchi A. The effect of high-intensity functional training on semaphorin-3E levels in obese men. *Iranian journal of diabetes and obesity*. 2025; 17(1): 48-53.
 16. Sezgin G, Kar F, Uslu S. The effect of nutrition and exercise training on irisin and semaphorin-3E levels in obese patients. *Arch Physiol Biochem* 2022; 128(2): 558-67.
 17. Tafazoli M, Cheragh-Birjandi S. The effect of resistance and high intensity interval training on the expression of Semaphorin 3C and lipocalin 2 in the subcutaneous fat tissue of obese elderly rats [in Persian]. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport* 2024; 14(37): 104-19.
 18. Pranoto NW, Fauziah V, Anugrah S, Fitriady G, Setyawan H, Geantă VA, et al. The effectiveness of diet and exercise in the management of obesity. *Retos*, número 2024; (58): 951-9.
 19. Shabahi M, Asgharpour H, Askari A. Effect of Aerobic Physical Activity While Fasting on Liver Lipophagy-Related Factors (ULK1 and LC3-II) in Male Wistar Rats [in Persian]. *Jundishapur Scientific Medical Journal* 2024; 22(6): 745-55.
 20. Cho DK, Choi DH, Cho JY. Effect of treadmill exercise on skeletal muscle autophagy in rats with obesity induced by a high-fat diet. *J Exerc Nutrition Biochem* 2017; 21(3): 26-34.
 21. Bernardis L, Patterson B. Correlation between Lee index and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol* 1968; 40(4): 527-8.
 22. Kyohara M, Takayanagi R, Tsuno T, Ong Yajima E, Inoue R, Yamashita N, et al. Expression analysis and possible functional roles of semaphorin/plexin/CRMP families in mouse pancreatic islets. *Sci Rep* 2025; 15: 10546.
 23. Farazandeh Nia D, Hosseini M, Riyahi Malayeri S, Daneshjoo A. Effect of eight weeks of swimming training with garlic intake on serum levels of IL-10 and TNF- α in obese male rats. *Jundishapur Scientific Medical Journal* 2018; 16(6): 665-71.
 24. Van Der Klaauw AA, Croizier S, De Oliveira EM, Stadler LK, Park S, Kong Y, et al. Human semaphorin 3 variants link melanocortin circuit development and energy balance. *Cell* 2019; 176(4): 729-42. e18.
 25. Woo A, Botta A, Shi SS, Paus T, Pausova Z. Obesity-related neuroinflammation: magnetic resonance and microscopy imaging of the brain. *Int J Mol Sci* 2022; 23(15): 8790.
 26. Shen J, Gong L, Sun Y, Lin J, Hu W, Wei J, et al. Semaphorin3C identified as mediator of neuroinflammation and microglia polarization after spinal cord injury. *Iscience*. 2024; 27(5): 109649.
 27. Mizuno Y, Nakanishi Y, Kumanogoh A. Pathophysiological functions of semaphorins in the sympathetic nervous system. *Inflamm Regen* 2023; 43(1): 30.
 28. Yasmin T, Ali MT, Haque S, Hossain M. Interaction of quercetin of onion with axon guidance protein receptor, NRP-1 plays important role in cancer treatment: an in silico approach. *Interdiscip Sci* 2017; 9(2): 184-91.
 29. Gonthier B, Nasarre C, Roth L, Perraut M, Thomasset N, Roussel G, et al. Functional interaction between matrix metalloproteinase-3 and semaphorin-3C during cortical axonal growth and guidance. *Cereb Cortex* 2007; 17(7): 1712-21.
 30. Ross IA. The Neuroprotective Effect of Garlic. *Plant-Based Therapeutics, Volume 3: Allium sativum (Garlic)*: Springer; 2025. p. 83-206.
 31. Bautista-Perez SM, Silva-Islas CA, Sandoval-Marquez OU, Toledo-Toledo J, Bello-Martínez JM, Barrera-Oviedo D, et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Garlic in Ischemic Stroke: Proposal of a New Mechanism of Protection through Regulation of Neuroplasticity. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(12): 2126.
 32. Song H, Lu Y, Qu Z, Mossine VV, Martin MB, Hou J, et al. Effects of aged garlic extract and FruArg on gene expression and signaling pathways in lipopolysaccharide-activated microglial cells. *Sci Rep* 2016; 6(1): 35323.
 33. Daniela M, Catalina L, Ilie O, Paula M, Daniel-Andrei I, Ioana B. Effects of exercise training on the autonomic nervous system with a focus on anti-inflammatory and antioxidants effects. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(2): 350.
 34. Šamadan L, Papić N, Mijić M, Knežević Štromar I, Gašparov S, Vince A. Do semaphorins play a role in development of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease? *Biomedicines* 2022; 10(12): 3014.
 35. Oyovwi MO, Ogenma UT, Onyenweny A. Exploring the impact of exercise-induced BDNF on neuroplasticity in neurodegenerative and neuropsychiatric conditions. *Mol Biol Rep* 2025; 52(1): 140.
 36. de Sousa Fernandes MS, Aidar FJ, da Silva Pedroza AA, de Andrade Silva SC, Santos GCJ, dos Santos Henrique R, et al. Effects of aerobic exercise training in oxidative metabolism and mitochondrial biogenesis markers on prefrontal cortex in obese mice. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2022; 14(1): 213.

The Effect of 8 Weeks of Aerobic Training and Garlic Extract on SEMA3C Gene Expression in the Cerebral Cortex of Obese Rats

Omid Nazari¹, Habib Asgharpour²

Original Article

Abstract

Background: Obesity is associated with increased systemic inflammation and disruption of neuroimmunological pathways, with SEMA3C being recognized as a semaphorin linked to metabolic disorders. The aim of this study was to investigate the effect of aerobic training and garlic extract on SEMA3C gene expression in the cerebral cortex of obese rats.

Methods: In this experimental study, 25 male Wistar rats were divided into five groups (healthy control, obese control, obese+garlic, obese+exercise, obese+garlic+exercise). A high-fat diet was used for 12 weeks to induce obesity. Moderate aerobic training and oral garlic extract were administered for eight weeks. SEMA3C gene expression in the cerebral cortex was determined by RT-PCR. One-way analysis of variance was used for data analysis.

Findings: Obesity induction significantly increased SEMA3C expression ($P = 0.012$). Garlic extract consumption significantly reduced SEMA3C expression ($P = 0.004$), while exercise alone caused a non-significant reduction ($P = 0.131$). The combined effect of garlic and exercise produced the greatest reduction ($P = 0.001$) and was statistically significant compared to the exercise group ($P = 0.030$).

Conclusion: Garlic extract has a more powerful effect than exercise in reducing SEMA3C expression, and its combination with exercise produces synergistic effects. These findings demonstrate the importance of nutritional interventions, particularly garlic extract consumption, in managing the adverse effects of obesity on brain health and neuroimmunological pathways.

Keywords: Obesity, Semaphorin, Garlic, Exercise, Cerebral Cortex

Citation: Nazari O, Asgharpour H. The Effect of 8 Weeks of Aerobic Training and Garlic Extract on SEMA3C Gene Expression in the Cerebral Cortex of Obese Rats. J Isfahan Med Sch 2026; 44(865): 914- 21.

1- PhD student, Department of Physical Education & sports Sciences, AK. C., Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran

2- Associate Professor, Department of Physical Education & Sports Sciences, AK. C., Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran

Corresponding Author: Habib Asgharpour, Associate Professor, Department of Physical Education & Sports Sciences, AK. C., Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran; Email: Habibasgharpour@iau.ac.ir