

## Studying the effect of resistance training on JAK2/STAT3/SOCS3 gene expression in obese male Wistar rats

**Received:**

2025/07/24

**Accepted:**

2025/10/15

**Online ISSN**

3060-7078

**Sadegh Cheragh Birjandi**

Assistant Professor at Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

**Sara Asghari**

PhD in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

**Elyas Sangbari Toroghi**

PhD candidate in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

**Ali Kheyrandish**

Assistant Professor, Birjand University of Technology, Birjand, Iran.

\*Correspondence: Sadegh Cheragh Birjandi

Email:

s\_birjandi2001@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0001-6898-6804>

### ABSTRACT

**Introduction:** Resistance training as a stand-alone exercise intervention in the management and treatment of obesity is associated with many cardiometabolic benefits. The JAK2/STAT3/SOCS3 pathway plays a key role in inflammation, immunity, metabolism, and cancer. The aim of the present study was to investigate the effect of resistance training on the JAK2/STAT3/SOCS3 pathway in obese male Wistar rats.

**Materials and Methods:** Thirty healthy male Wistar rats with an average age of eight weeks and an average weight of  $187.5 \pm 9.37$  grams were randomly selected and 20 of them were placed on a high-fat diet for 8 weeks to induce obesity. The rats were divided into three groups: healthy control, obese control, and resistance training. After confirming obesity, resistance training was applied to the training group for 8 weeks, 5 sessions per week. Real Time-PCR was used to measure the expression of JAK2, STAT3, and SOCS3 genes. One-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used to determine the difference between groups at a significance level of  $p < 0.05$ .

**Results:** The results showed that the expression of JAK2 and STAT3 genes in the resistance training group was significantly reduced compared to the obese control group ( $p = 0.001$ ). The expression of these genes in the obese control group was also significantly increased compared to the healthy control group ( $p = 0.001$ ). The expression of the SOCS3 gene was also significantly increased in the resistance training group compared to the obese control group ( $p = 0.001$ ). The expression of this gene in the obese control group showed a significant decrease compared to the healthy control group ( $p = 0.001$ ). No significant difference was observed between the healthy control and resistance training groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Resistance training by improving the JAK2/STAT3/SOCS3 signaling pathway may be considered an effective strategy for overweight and obesity.

**Keywords:** Resistance training, JAK2, STAT3, SOCS3

### Extended Abstract

**Introduction:** Obesity is a chronic disease with multifactorial origins associated with impaired lipid and glucose metabolism, reduced insulin sensitivity, abnormal inflammatory responses, and reduced antioxidant capacity. It is characterized by excessive accumulation of adipose tissue (AT), which can lead to dysregulation of adipocytokine secretion. These changes in adipokine levels can lead to chronic inflammation, insulin resistance, and other metabolic abnormalities, which are key factors in the development of obesity (1). The Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling pathway is activated by cytokines such as leptin. Leptin binds to the leptin receptor, which can induce Janus kinase 2 (JAK2) dimer formation and autophosphorylation, thereby upregulating signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) (2). Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) is a target gene of signal transducers and activators of transcription (STATs). SOCS3 directly inhibits the activation of STATs. Activated STATs stimulate transcription of the SOCS3 gene, which causes the SOCS3 protein to bind to JAK and phosphorylated receptors, thereby silencing the pathway (3). Regular exercise reduces gene expression related to pro-inflammatory cytokines and also reduces inflammation (4). Resistance training (RT) not only reduces body fat percentage, but also increases strength, muscle growth, and muscle performance. Resistance training also increases lipolysis and fat oxidation (5). Considering the limitations of studies on the effect of various exercises on the expression of JAK2, STAT3, and SOCS3 genes, the present study investigated the effect of resistance training on the JAK2/STAT3/SOCS3 pathway in obese male Wistar rats.

**Methodology:** Thirty healthy male Wistar rats with an average age of eight weeks and an average weight of  $187.5 \pm 9.37$  grams were purchased from Razi Serum Institute of Mashhad. Mice were divided into two groups: normal diet (ND) (10 animals) and high-fat diet (HFD) (20 animals). The ND group was fed a standard diet (10% fat, 70% carbohydrate, and 20% protein) and the HFD group was fed a high-fat diet (60% fat, 20% carbohydrate, and 20% protein) for eight weeks. Rats that consumed a normal diet were placed in the healthy control group, and obese rats were placed in two obese control and resistance training groups (ten rats in each group) (6). The training protocol used a resistance ladder. In the first week, the amount of weights attached to the rats was 30% of their body weight, which was gradually increased to about 200% of their body weight in the final week. A successful repetition was when the animal could climb the stairs completely and in about eight seconds. The training was conducted in five sessions per week, with each training session consisting of three sets of five repetitions (7). Mice were anesthetized 48 hours after the last training session using intraperitoneal injection of ketamine (100 mg/kg body weight) and xylazine (10 mg/kg body weight); then an incision was made in the abdomen of the mice and subcutaneous fat was removed. After collecting data and entering information into SPSS version 26 statistical software, raw data were analyzed. After confirming the normality of data distribution with the Shapiro-Wilk test, data homogeneity was checked with the Levene test. In inferential statistics, one-way analysis of variance and Tukey post hoc test were used to examine and analyze research hypotheses. Hypotheses were tested with a significance level of  $p < 0.05$ .

**Results:** The expression of JAK2 and STAT3 genes in the resistance training group was significantly reduced compared to the obese control group ( $p = 0.001$ ). The expression of these genes in the obese control group was also significantly increased compared to the healthy control group ( $p = 0.001$ ). The expression of SOCS3 gene was also significantly increased in the resistance training group compared to the obese control group ( $p = 0.001$ ). The expression of this gene in the obese control group was significantly reduced compared to the healthy control group ( $p = 0.001$ ).

**Discussion:** According to the results obtained, the expression of the JAK2 gene in the resistance training group was significantly reduced compared to the obese control group. The expression of these genes also showed a significant increase in the obese control group compared to the healthy control group. In line with the present study, Desai et al. (2017) stated that JAK2 deficiency in macrophages prevents inflammation caused by a high-fat diet (8). STAT3 gene expression was significantly reduced in the resistance training group compared to the obese control group. The expression of these genes also increased significantly in the obese control group compared to the healthy control group. In line with the present study, Naghibi et al. (2021) showed that eight weeks of intense interval training led to a significant decrease in STAT3 gene expression in the liver tissue of male rats (9). SOCS3 gene expression was also significantly increased in the resistance training group compared to the obese control group. Expression of this gene was significantly decreased in the obese control group compared to the healthy control group. Consistent with the present study, Pedroso et al. (2017) showed that the overall metabolic responses induced by resistance training in SOCS3-deficient mice, including changes in body fat, glucose tolerance, and energy expenditure, remained unchanged. However, exercise performance and glucose control during intense resistance training were impaired in these mice (10). Indeed, further efforts are needed to elucidate the cell type-specific mechanisms of the JAK2-STAT3-SOCS3 axis in the development of obesity-related disorders such as leptin resistance and insulin resistance in order to develop appropriate therapeutic strategies to combat this epidemiological disease. The discrepancy between acute versus chronic effects of JAK-STAT3-SOCS3 complicates this task, which has clear potential for further research (11).

## بررسی اثر تمرینات مقاومتی بر بیان ژن‌های JAK2/STAT3/SOCS3 در موش‌های صحرایی نر چاق نژاد ویستار

## چکیده

## تاریخ ارسال:

۱۴۰۴/۰۵/۰۲

## تاریخ پذیرش:

۱۴۰۴/۰۷/۲۳

## شاپا الکترونیکی

۳۰۶۰-۷۰۷۸

**مقدمه:** تمرینات مقاومتی به عنوان یک مداخله ورزشی مستقل در کنترل و درمان چاقی با مزایای قلبی-متابولیکی بسیاری همراه است. مسیر JAK2/STAT3/SOCS3 در التهاب، ایمنی، متابولیسم و سرطان نقش کلیدی دارد. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرینات مقاومتی بر مسیر JAK2/STAT3/SOCS3 در موش‌های صحرایی نر چاق نژاد ویستار بود.

**روش تحقیق:** ۳۰ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار با میانگین سنی هشت هفته و میانگین وزن  $9/37 \pm 187/5$  گرم، به طور تصادفی انتخاب و ۲۰ سر از آن‌ها برای القای چاقی، به مدت ۸ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند. موش‌های صحرایی در سه گروه کنترل سالم، کنترل چاق و تمرین مقاومتی قرار گرفتند. پس از تایید ابتلا به چاقی، تمرین مقاومتی به مدت ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته در گروه تمرین اعمال شد. برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های JAK2، STAT3 و SOCS3 از روش Real Time-PCR استفاده شد. از روش آماری تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها در سطح معنی‌داری  $p < 0/05$  استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که بیان ژن‌های JAK2 و STAT3 در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل چاق به طور معنی‌داری کاهش یافت ( $p = 0/001$ ). همچنین بیان این ژن‌ها در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری افزایش یافت ( $p = 0/001$ ). بیان ژن SOCS3 نیز در گروه تمرین مقاومتی به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل چاق افزایش داشت ( $p = 0/001$ ). بیان این ژن در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری نشان داد ( $p = 0/001$ ). بین گروه‌های کنترل سالم و تمرین مقاومتی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p > 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** تمرینات مقاومتی با بهبود مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3/SOCS3 ممکن است بتواند به‌عنوان راهکار موثر در زمینه اضافه وزن و چاقی در نظر گرفته شود.

**واژگان کلیدی:** تمرین مقاومتی، جانوس کیناز ۲، مبدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی ۳، سرکوبگر سیگنالینگ سایتوکاین ۳

صادق چراغ بیرجندی<sup>۱</sup>

۱-استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

سارا اصغری<sup>۲</sup>

۲-دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

الیاس سنگبری طرقي<sup>۳</sup>

۳-دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

علی خیراندیش<sup>۴</sup>

۴-استادیار رفتار حرکتی، دانشگاه صنعتی بیرجند، بیرجند، ایران.

\* نویسنده مسئول:

صادق چراغ بیرجندی

ایمیل:

s\_birjandi2001@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0001-6898-6804>

**مقدمه:**

چاقی یک بیماری مزمن با منشأ چند وجهی است که با اختلال در متابولیسم لیپید و گلوکز، کاهش حساسیت به انسولین، واکنش‌های التهابی غیرطبیعی و کاهش توانایی آنتی‌اکسیدانی مرتبط است. این بیماری با تجمع بیش از حد بافت چربی (AT) مشخص می‌شود که می‌تواند منجر به اختلال در تنظیم ترشح آدیپوسایتوکاین<sup>۲</sup> شود (۱). نشان داده شده است که الگوهای غذایی خاص، مانند رژیم غذایی پرچرب یا رژیم غذایی سرشار از قندهای تصفیه شده و غذاهای فرآوری شده، سطح آدیپوکاین‌های<sup>۳</sup> پیش‌التهابی همچون لپتین<sup>۴</sup> و فاکتور نکروز تومور آلفا<sup>۵</sup> (TNF- $\alpha$ ) را افزایش می‌دهند، در حالی که سطح آدیپوکاین‌های ضدالتهابی مانند آدیپونکتین<sup>۶</sup> را کاهش می‌دهند (۱). این تغییرات در سطح آدیپوکاین می‌تواند منجر به التهاب مزمن، مقاومت به انسولین<sup>۷</sup> و سایر ناهنجاری‌های متابولیک شود که از عوامل کلیدی در ایجاد چاقی هستند (۱). شواهد نشان می‌دهد که مسیر سیگنالینگ جانوس کیناز<sup>۸</sup> (JAK)/مبدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی<sup>۹</sup> (STAT) توسط سایتوکاین‌هایی مانند لپتین فعال می‌شود (۲). لپتین با گیرنده لپتین ترکیب می‌شود که می‌تواند تشکیل دایمر جانوس کیناز<sup>۱۰</sup> (JAK2) و اتوفسفوریلاسیون را القا کند و در نتیجه مبدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی<sup>۱۱</sup> (STAT3) را تقویت کند (۲). JAK2 یکی از حیاتی‌ترین عوامل مؤثر پایین‌دست لپتین در متابولیسم انرژی و رژیم غذایی متعادل است. به طور خاص، چندین مطالعه حیوانی ثابت کرده‌اند که JAK2 با استئاتوز و چاقی مرتبط است. در سال‌های اخیر، برخی مطالعات نشان داده‌اند که تغییرات اپی‌ژنتیکی نقش مهمی در ایجاد چاقی دارند (۲). همچنین نشان داده شده است که فعال شدن مسیر JAK2/STAT3 توسط ویسفاتین<sup>۱۲</sup>، بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مختلف را افزایش می‌دهد و التهاب مزمن را بیشتر تشدید می‌کند (۱۲). این مسیر سیگنالینگ، رونویسی ژن‌های التهابی را در پاسخ به سیگنالینگ ویسفاتین افزایش می‌دهد و در فرآیندهای التهابی مرتبط با چاقی و سندرم متابولیک نقش دارد (۱۲). ویسفاتین می‌تواند پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی را در پیش‌آدیپوسیت‌ها افزایش داده و فیبروز بافت چربی را افزایش دهد، که یک راه مهم برای ایجاد التهاب است (۱۲). JAK2 متعلق به خانواده JAK است و چند جهت‌دهنده و با فرآیندهای فیزیولوژیکی مرتبط است. JAK2 در بافت‌ها و سلول‌های متنوعی بیان می‌شود و در تمایز سلولی، آپوپتوز و تنظیم ایمنی نقش دارد. STAT3، عضوی از خانواده STAT، با اتصال به DNA در شرایط پاتولوژیک مختلف به عنوان یک فاکتور رونویسی عمل می‌کند. اخیراً، یک مطالعه نشان داده است که بیان STAT3 با پیشرفت چندین بیماری مرتبط با استخوان، از جمله پوکی استخوان<sup>۱۳</sup>، آرتروز<sup>۱۴</sup> و پیشرفت و ترمیم استخوان مرتبط است (۱۳). از نظر مکانیسمی، JAK2 در سیتوپلاسم، به عنوان یک محل لنگر برای STAT3 عمل می‌کند. JAK غیرفعال دچار تغییرات ساختاری می‌شود و به JAK فعال (p-JAK) تبدیل می‌شود که به نوبه خود گیرنده‌های باقیمانده JAK را در p-JAK در سیتوپلاسم فسفریله می‌کند و منجر به جذب جایگاه‌های اتصال STAT3 می‌شود (۱۳).

<sup>1</sup> Adipose Tissue<sup>2</sup> Adipocytokine<sup>3</sup> Adipokines<sup>4</sup> Leptin<sup>5</sup> Tumor necrosis factor-alpha<sup>6</sup> Adiponectin<sup>7</sup> Insulin resistance<sup>8</sup> Janus kinase<sup>9</sup> Signal transducer and activator of transcription<sup>10</sup> Janus kinase 2<sup>11</sup> Signal transducer and activator of transcription 3<sup>12</sup> Visfatin<sup>13</sup> Osteoporosis<sup>14</sup> Osteoarthritis

STAT3 به عنوان یک دایمر از سیتوپلاسم به هسته منتقل می‌شود و نقش کلیدی در رونویسی ژن‌های هدف ایفا می‌کند و بر رونویسی پایین دست و تولید پروتئین تأثیر می‌گذارد (۱۳). STAT3 در شروع و پیشرفت پاسخ‌های التهابی و پاسخ‌های ایمنی در فرآیندهای پاتولوژیک متنوع دخیل است و نقش مهمی در بیماری‌های متعدد ایفا می‌کند (۱۳). سرکوبگر سیگنالینگ سایتوکاین SOCS3 (SOCS3) یک ژن هدف از مبدل‌های سیگنال و فعال‌کننده‌های رونویسی (STATs) است. SOCS3 مستقیماً فعال شدن STATها را مهار می‌کند. STATهای فعال شده رونویسی ژن SOCS3 را تحریک می‌کنند که باعث می‌شود پروتئین SOCS3 به JAK و گیرنده‌های فسفریله شده متصل شود و در نتیجه مسیر را خاموش کند (۳). گفته شده است که تمرین ورزشی منظم باعث کاهش بیان ژن مربوط به سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و نیز کاهش التهاب می‌گردد (۴). در واقع فعالیت ورزشی اولین خط درمانی و ابزار نیرومند در پیشگیری از بیماری‌هاست اما تا بحال مشخص نشده است که کدام برنامه تمرینی اثر مطلوب‌تری دارد (۴). تمرینات مقاومتی<sup>۲</sup> (RT) علاوه بر کاهش درصد چربی بدن، سبب افزایش قدرت و رشد عضلات و افزایش عملکرد عضلات نیز می‌گردند. همچنین، تمرینات مقاومتی لیپولیز و اکسیداسیون چربی را افزایش می‌دهند (۵).

در این رابطه، بینیو<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۲۴) نشان دادند که تمرین استقامتی مسیر JAK2/STAT3 را برای کاهش سارکوپنی<sup>۴</sup> مهار می‌کند (۳). زو<sup>۵</sup> و همکاران (۲۰۲۱) نیز بیان کردند که فعال شدن سیگنالینگ JAK2/STAT3 از جمله نشانه‌های بارز فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای کبدی<sup>۶</sup> (HSC) است و در ایجاد فیروز کبدی<sup>۷</sup> نقش دارد. SOCS3 یک پروتئین مهارکننده سیگنالینگ STAT3، می‌تواند مسیرهای JAK/STAT را مهار کند و در نتیجه اقدامات مهمی را در فیروز کبدی انجام دهد (۱۴). درک تعامل بین تجمع بافت چربی، سایتوکاین‌های التهابی و پاسخ آنها به ورزش در افراد چاق برای توسعه استراتژی‌های پیشگیری مؤثر علیه چاقی بسیار مهم است. بهره‌برداری از پتانسیل درمانی سایتوکاین‌های ناشی از ورزش، همراه با مداخلات غذایی، نویدبخش کاهش بار جهانی چاقی است. بنابراین تحقیقات بیشتر برای مشخص کردن مکانیسم‌های دقیق زیربنایی تعاملات بین ورزش، سایتوکاین‌ها و متابولیسم بافت چربی ضروری است (۱۵). با در نظر گرفتن محدودیت مطالعات انجام شده درباره تأثیر تمرینات مختلف بر بیان ژن‌های JAK2، STAT3، SOCS3، لذا مطالعه حاضر به بررسی اثر تمرینات مقاومتی بر بیان ژن‌های JAK2/STAT3/SOCS3 در موش‌های صحرایی نر چاق نژاد ویستار می‌پردازد.

## روش تحقیق:

پژوهش حاضر، از نوع تجربی و با استفاده از نمونه حیوانی بود. ۳۰ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار با میانگین سنی هشت هفته و میانگین وزن  $187/5 \pm 9/37$  گرم از انستیتو سرم سازی رازی مشهد خریداری و نمونه‌ها در شرایط کنترل شده آزمایشگاهی در دمای  $25 \pm 3$  درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۳۵ تا ۵۵ درصد نگهداری شدند. یک هفته برای سازگاری موش‌ها با شرایط کنترل شده آزمایشگاه و رژیم غذایی خاص در نظر گرفته شد. پس از یک هفته موش‌ها در دو گروه رژیم غذایی معمولی<sup>۸</sup> (ND) (۱۰ سر) و رژیم غذایی پرچرب<sup>۹</sup> (HFD) (۲۰ سر) قرار گرفتند. به مدت هشت هفته به گروه

<sup>1</sup> Suppressor of cytokine signaling 3

<sup>2</sup> Resistance Training

<sup>3</sup> Binyu

<sup>4</sup> Sarcopenia

<sup>5</sup> Xu

<sup>6</sup> Hepatic stellate cells

<sup>7</sup> Liver fibrosis

<sup>8</sup> Normal diet

<sup>9</sup> High-fat diet

ND رژیم غذایی استاندارد (۱۰ درصد چربی، ۷۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین) و به گروه HFD رژیم غذایی پرچرب (۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین)، تهیه شده توسط پلت سازی انستیتو سرم سازی رازی خورنده شد (جدول ۱). از شاخص لی<sup>۱</sup> (ریشه سوم وزن بدن (گرم) / طول بدن (سانتی‌متر) × ۱۰۰۰) برای ارزیابی میزان چاقی حیوانات استفاده شده و مقادیر بالای ۳۱۰ به عنوان موش چاق در نظر گرفته شد (۶) موش‌های صحرایی که از رژیم غذایی معمولی استفاده کردند در گروه کنترل سالم و موش‌های چاق شده در دو گروه کنترل چاق و تمرین مقاومتی (هر گروه ۱۰ سر) قرار گرفتند. همچنین، چون هدف این پژوهش بررسی اثر مستقل تمرین ورزشی بود؛ گروه‌های چاق شده تا انتهای پژوهش، با رژیم غذایی پرچرب، تغذیه شدند (۱۶). تمام مراحل مربوط به کار با حیوانات با توجه به شیوه نامه اخلاقی و مجوز معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، با کد اخلاق IR.IAU.BOJNOURD.REC.1402.017 انجام شد.

جدول ۱. ترکیبات مواد غذایی

Table 1. Food/Feed Composition				
رژیم غذایی پرچرب		رژیم غذایی استاندارد		ترکیبات
High-Fat Diet		Standard Diet		Ingredient / Component
گرم	درصد	گرم	درصد	
(g)	(%)	(g)	(%)	
34.9	60	4.3	10	Fat چربی
26.3	20	67.3	70	Carbohydrate کربوهیدرات
26.2	20	19.2	20	Protein پروتئین
رژیم غذایی پرچرب		رژیم غذایی استاندارد		اجزاء مواد غذایی
Standard diet		Standard diet		Food components
g	Kcal	g	Kcal	Casein کازئین
200	800	200	800	L-Cystine ال سیستین
3	12	3	12	Corn starch نشاسته ذرت
0	0	315	1260	Maltodextrin مالتودکسترین
125	500	35	140	Sucrose ساکارز
68.8	275.5	350	1400	Cellulose سلولز
50	0	50	0	Soybean oil روغن سویا
25	225	25	225	Sheep fat (Mutton fat) چربی گوسفند
245	2205	20	180	Mineral compounds ترکیبات مواد معدنی
10	0	10	0	Dicalcium phosphate دی کلسیم فسفات
13	0	13	0	Calcium carbonate کربنات کلسیم
5.5	0	5.5	0	Potassium citrate پتاسیم سیترات
16.5	0	16.5	0	Vitamin mixture ترکیب ویتامین
10	40	10	40	Choline bitartrat کولین بیتارتات
2	0	2	0	Fat چربی

<sup>1</sup> LEE Index

برنامه تمرین مقاومتی شامل هشت هفته صعود از نردبان یک‌متری با شیب ۸۵ درجه بود. تمرینات به صورت پنج جلسه در هفته بود که هر جلسه تمرین سه نوبت با پنج تکرار را شامل می‌شد. فاصله استراحتی بین هر ست دو دقیقه و بین هر تکرار یک دقیقه بود. موش‌ها در ابتدا (فاصله بین تکرارها یک دقیقه) و پایان (فاصله بین تکرارها سه دقیقه) هر جلسه یک نوبت ۵ تکراری بدون وزنه با هدف گرم و سرد کردن انجام می‌دادند. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته شده به موش‌ها ۳۰ درصد وزن بدن بود که به تدریج افزایش یافته و به حدود ۲۰۰ درصد وزن بدن آن‌ها در هفته پایانی رسید. یک تکرار موفق وقتی بود که حیوان بتواند پله‌ها را کامل و در زمان حدود هشت ثانیه بالا برود. در تمام مدت تمرین، موش‌ها برای بالا رفتن از نردبان با اشاره به دم تحریک می‌شدند و محرک غذایی یا الکتریکی استفاده نمی‌شد (۷). گروه کنترل سالم و چاق بدون هیچگونه تمرینی در قفس نگهداری شدند.

غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ سنجی با فن‌آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون تهران با حساسیت ۵ میلی گرم بر دسی لیتر و ضریب تغییرات ۴/۵ درصد اندازه‌گیری شد. برای سنجش مقدار انسولین خون، از کیت سنجش انسولین رت شرکت ترموفیشر با روش الایزای ساندویچ و طبق دستورالعمل کیت با استفاده از سرم حیوان استفاده شد (Lot Number: 0743072822). همچنین شاخص مقاومت به انسولین از حاصل ضرب مقدار گلوکز (میلی مول در لیتر) در انسولین ناشتا (میلی واحد بین‌المللی در لیتر) تقسیم بر ۲۲/۵ محاسبه گردید (۱۷).

موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با استفاده از تزریق درون صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند؛ سپس شکافی در شکم موش‌ها ایجاد شده و بافت‌برداری چربی زیر جلدی انجام شد. نمونه‌ها برای تجزیه و تحلیل ابتدا در فریزر -۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری و سپس به آزمایشگاه منتقل شدند. آزمون‌های مولکولی به منظور سنجش تغییرات بیان ژن‌های JAK2، STAT3 و SOCS3 با استفاده از روش qRT-PCR انجام شدند. بر اساس کیت استخراج RNA، Addbio Co, Korea، استخراج و سنتز cDNA انجام شد و در دمای -۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای بیان ژن‌های JAK2، STAT3 و SOCS3 آغازگر به صورت Exon junction-Exon توسط نرم افزارهای PRIMER3 و نرم افزار آنالین IDT طراحی شده و جهت سنتز به شرکت مشهد ژن آزما سفارش داده شد. توالی و مشخصات این آغازگرها در جدول ۲ بیان شده است. در انتها، داده‌های حاصل با استفاده از فرمول  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  محاسبه و میزان بیان ژن‌های هدف با نتیجه حاصل از ژن رفرنس Actin  $\beta$  نرمالیزه شدند. روش محاسبه و استفاده از فرمول  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  در ادامه بیان شده است (۱۸).

میزان تغییرات ژن هدف در گروه تمرین ورزشی نسبت به گروه کنترل  $\Delta\Delta Ct = 2^{-\Delta\Delta Ct}$

گروه کنترل  $\Delta Ct$  - گروه تمرین ورزشی  $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct$

(مرجع  $Ct$  - ژن هدف)  $\Delta Ct$  = گروه تمرین ورزشی  $\Delta Ct$

(مرجع  $Ct$  - ژن هدف)  $\Delta Ct$  = گروه کنترل  $\Delta Ct$

جدول ۲. مشخصات آغازگرهای ژن‌ها  
Table 2. Characteristics of gene primers

نام ژن	PCR Product	TM (oC)	Primer
JAK2	163	59.64 58.11	F: CGCGAGTACAACCTTCTTGC R: ATACCCACCATCACACCCTG
STAT3	207	58.14 58.90	F: GGGAGCATCTCTCGGTCTATG R: TATCTCAGCTACCCATCCAGG
SOCS3	204	58.12 58.86	F : CTTTTGAGGGACCATTTCGAG R : GCAGAAGTAACCATGGCATC
Actin $\beta$	200	59.56 59.08	F: GTGTGATGGTGGGTATGGGT R: GGTCATTGTAGAAAGTGTGGTG

در آمار توصیفی، میانگین و انحراف استاندارد متغیرها گزارش شد و به منظور بررسی مفروضات نرمال بودن و همگنی واریانس‌ها، به ترتیب از آزمون‌های شاپیرو-ویلک و لون استفاده شد. در آمار استنباطی نیز برای بررسی و تجزیه تحلیل فرضیه‌های تحقیق، از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. آزمون فرضیه‌ها با سطح معنی‌داری  $p < 0.05$  انجام گرفت. پس از جمع‌آوری داده‌ها و ورود اطلاعات به نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶، داده‌های خام مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

### یافته‌ها:

میانگین و انحراف معیار شاخص‌های مورد بررسی به تفکیک گروه‌های تحقیق در جدول ۳ توصیف شده‌اند.

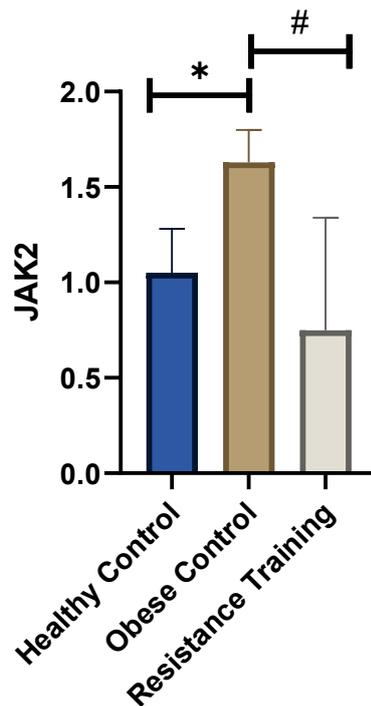
جدول ۳. میانگین  $\pm$  انحراف معیار شاخص‌های مورد بررسی در گروه‌های پژوهش

Table 3. Mean  $\pm$  standard deviation of the examined indices in the research groups

متغیر	کنترل سالم	کنترل چاق	تمرین مقاومتی
Variable	Healthy Control	Obese Control	Resistance Training
JAK2	1.05 $\pm$ 0.23	1.63 $\pm$ 0.17	0.75 $\pm$ 0.59
STAT3	1.04 $\pm$ 0.13	1.62 $\pm$ 1.14	0.71 $\pm$ 0.70
SOCS3	1.93 $\pm$ 0.45	0.91 $\pm$ 0.66	2.01 $\pm$ 0.57
شاخص لی قبل از مداخله (گرم) Lee Index before intervention (g)	302.8 $\pm$ 3.1	310.5 $\pm$ 1.6	311.1 $\pm$ 1.8
شاخص لی بعد از مداخله (گرم) Lee Index after intervention (g)	304.9 $\pm$ 3.8	312.4 $\pm$ 1.6	299.7 $\pm$ 3.1
وزن قبل از مداخله (گرم) Weight before intervention (g)	272.00 $\pm$ 22.71	350.8 $\pm$ 47.65	346.10 $\pm$ 12.31
وزن بعد از مداخله (گرم) Weight after intervention (g)	276.78 $\pm$ 18.35	388.37 $\pm$ 11.94	301.32 $\pm$ 55.94
گلوکز (mg/dl) Glucose (mg/dl)	117.37 $\pm$ 9.93	167.01 $\pm$ 18.5	130.79 $\pm$ 8.84
انسولین (ng/ml) Insulin (ng/ml)	1.76 $\pm$ 0.25	3.68 $\pm$ 1.81	0.98 $\pm$ 0.25
مقاومت به انسولین (IR) Insulin Resistance (IR)	4.0 $\pm$ 94.70	7.0 $\pm$ 34.31	5.0 $\pm$ 36.7

نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین گروه‌های پژوهش حاضر در مورد بیان ژن JAK2 پس از هشت

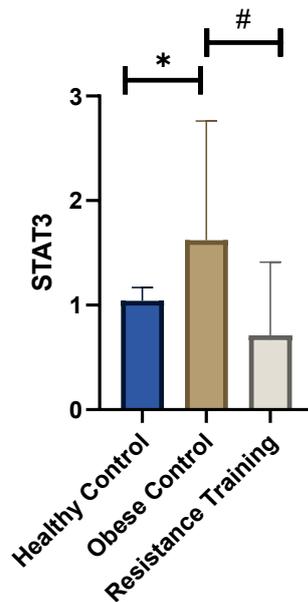
هفته تمرین مقاومتی، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $p=0/001$ ). در ادامه نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان ژن JAK2 در گروه کنترل چاق به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم بالاتر بود ( $p=0/001$ ). همچنین، بیان ژن JAK2 در گروه تمرین مقاومتی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل چاق پایین‌تر بود ( $p=0/001$ ). در مورد بیان ژن JAK2، بین گروه‌های کنترل سالم و تمرین مقاومتی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p=0/08$ ).



نمودار ۱. بیان ژن JAK2 در گروه‌های مورد بررسی

\* تفاوت معنی‌دار گروه کنترل سالم با کنترل چاق؛ # تفاوت معنی‌دار گروه تمرین مقاومتی با کنترل چاق؛ سطح معنی‌داری  $p < 0/05$ .

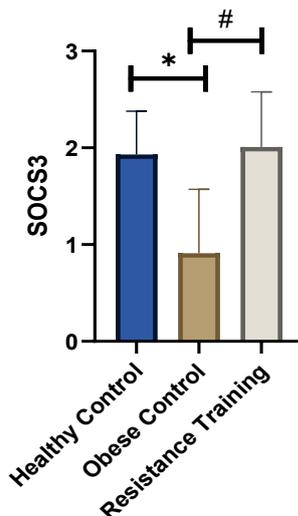
نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین گروه‌های پژوهش حاضر در مورد بیان ژن STAT3 پس از هشت هفته تمرین مقاومتی، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $p=0/001$ ). در ادامه نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان ژن STAT3 در گروه کنترل چاق به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم بالاتر بود ( $p=0/001$ ). همچنین، بیان ژن STAT3 در گروه تمرین مقاومتی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل چاق پایین‌تر بود ( $p=0/001$ ). در مورد بیان ژن STAT3، بین گروه‌های کنترل سالم و تمرین مقاومتی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p=0/12$ ).



نمودار ۲. بیان ژن STAT3 در گروه‌های مورد بررسی

\* تفاوت معنی‌دار گروه کنترل سالم با کنترل چاق؛ # تفاوت معنی‌دار گروه تمرین مقاومتی با کنترل چاق؛ سطح معنی‌داری  $p < 0.05$ .

همچنین نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین گروه‌های پژوهش حاضر در مورد بیان ژن SOCS3 پس از هشت هفته تمرین مقاومتی، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $p = 0.001$ ). در ادامه نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان ژن SOCS3 در گروه کنترل چاق به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم پایین‌تر بود ( $p = 0.001$ ). همچنین، بیان ژن SOCS3 در گروه تمرین مقاومتی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل چاق بالاتر بود ( $p = 0.001$ ). در مورد بیان ژن SOCS3، بین گروه‌های کنترل سالم و تمرین مقاومتی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p = 0.09$ ).



نمودار ۳. بیان ژن SOCS3 در گروه‌های مورد بررسی

\* تفاوت معنی‌دار گروه کنترل سالم با کنترل چاق؛ # تفاوت معنی‌دار گروه تمرین مقاومتی با کنترل چاق؛ سطح معنی‌داری  $p < 0.05$ .

## بحث:

هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرینات مقاومتی بر مسیر JAK2/STAT3/SOCS3 در موش‌های صحرایی نر چاق نژاد ویستار بود.

با توجه به نتایج به‌دست آمده، بیان ژن JAK2 در گروه تمرین مقاومتی به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل چاق کاهش داشت. همچنین بیان این ژن‌ها در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم افزایش قابل توجهی نشان داد.

همسو با پژوهش حاضر، دسای<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۱۷) بیان کردند که کمبود JAK2 در ماکروفاژها، از التهاب ناشی از رژیم غذایی پرچرب جلوگیری می‌کند (۸). مطالعات مختلف در شرایط آزمایشگاهی، بینش‌هایی را در مورد عملکرد پویای JAK2 ماکروفاژها در میانجی‌گری پاسخ التهابی ارائه کرده‌اند. مهار JAK2 در رده‌های سلولی ماکروفاژ موش با استفاده از مهارکننده اختصاصی JAK2 به نام AG490، تولید اینترلوکین-۶ (IL-6)، اینترلوکین-۱ (IL-1β) و iNOS<sup>۴</sup> را در پی تحریک با اسید فسفاتیدیک<sup>۵</sup> یا لیپوپلی ساکراید<sup>۶</sup> سرکوب می‌کند. چندین سایتوکاین و هورمون، برای مثال هورمون رشد<sup>۷</sup> (GH) یا فاکتور محرک کلنی ماکروفاژها<sup>۸</sup> (GM-CSF)، از طریق JAK2 سیگنال‌دهی کرده تا بیان سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های<sup>۹</sup> مختلفی از جمله TNF-α، IL-1β، اینترلوکین-۱۲ (IL-12) و CCL2<sup>۱۰</sup> را میانجی‌گری کنند (۸). علاوه بر این، ثابت شده است که انواع دیگری از سایتوکاین‌ها از جمله اینترفرون گاما<sup>۱۱</sup> (IFN-γ)، IL-6، اینترلوکین-۳ (IL-3) و اینترلوکین-۱۳ (IL-13) نیز از طریق JAK2 برای تنظیم عملکرد ماکروفاژ سیگنال‌دهی می‌کنند. تنوع فاکتورهایی که JAK2 را در درون ماکروفاژها فعال می‌کنند، نشان‌دهنده اهمیت بیشتر سیگنال‌دهی JAK2 در این سلول‌ها است. با توجه به نقش مرکزی ماکروفاژها در هماهنگی پاسخ‌های التهابی و مشارکت JAK2 در تنظیم عملکرد ماکروفاژ، این مطالعه نشان می‌دهد که کمبود JAK2 در ماکروفاژها می‌تواند اثرات مفیدی در کاهش التهاب و بهبود مقاومت به انسولین ناشی از HFD داشته باشد. در واقع، نتایج نشان می‌دهد که موش‌های فاقد JAK2 در ماکروفاژها، سطوح mRNA ژن‌های التهابی و کموکاین خاصی را در ماکروفاژهای صفاقی<sup>۱۲</sup> (PMS) و همچنین در بافت چربی احشایی<sup>۱۳</sup> (VAT) و کبد پس از تغذیه با رژیم غذایی پرچرب کاهش داده‌اند (۸). ماکروفاژهای حاضر در بافت‌های متابولیک قادر به ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش‌التهابی هستند که به صورت موضعی و سیستمیک عمل کرده و موجب تحریک مقاومت به انسولین و پاسخ التهابی می‌شوند. کاهش بیان ژن‌های سایتوکاینی و کموکاینی در بافت‌ها و ماکروفاژها، به همراه کاهش کانون‌های التهابی تاج‌مانند در VAT، همگی حاکی از تضعیف پاسخ التهابی در نتیجه حذف JAK2 در ماکروفاژها است (۸). لیو<sup>۱۴</sup> و همکاران (۲۰۲۲) نیز وجود یک رابطه علی بین سطح متیلاسیون DNA ژن JAK2 و چاقی را تأیید کردند (۱۹).

بیان ژن STAT3 در گروه تمرین مقاومتی به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل چاق کاهش داشت. همچنین بیان این ژن‌ها

<sup>1</sup> Desai

<sup>2</sup> Interleukin-6

<sup>3</sup> Interleukin-1 beta

<sup>4</sup> Inducible Nitric Oxide Synthase

<sup>5</sup> Phosphatidic acid

<sup>6</sup> Lipopolysaccharide

<sup>7</sup> Growth hormone

<sup>8</sup> Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor

<sup>9</sup> Chemokines

<sup>10</sup> C-C Motif Chemokine Ligand 2

<sup>11</sup> Interferon gamma

<sup>12</sup> Peritoneal macrophages

<sup>13</sup> Visceral adipose tissue

<sup>14</sup> Liu

در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم افزایش قابل توجهی نشان داد. همسو با پژوهش حاضر، نقیبه و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که هشت هفته تمرین تناوبی شدید منجر به کاهش معنی‌داری در بیان ژن STAT3 در بافت کبد موش‌های صحرایی نر می‌شود (۹). پروتئین‌های خانواده STAT به عنوان عوامل رونویسی درون سلولی، نقش کلیدی در میانجی‌گری فرآیندهای سلولی مهمی همچون ایمنی، رشد، تمایز و آپوپتوز<sup>۱</sup> ایفا می‌کنند. فعال شدن این پروتئین‌ها توسط JAK2 صورت می‌گیرد و اختلال در تنظیم این مسیر سیگنال‌دهی نه تنها شانس تومورزایی را افزایش می‌دهد، بلکه از طریق تقویت آنژیوژنز<sup>۲</sup> (رگ‌زایی)، به بقای تومور و سرکوب پاسخ ایمنی بدن دامن می‌زند (۹). برزگران و همکاران (۲۰۲۳) نیز نشان دادند که شش هفته دویدن روی نوار گردان سبب کاهش معنی‌دار بیان ژن STAT3 در موش‌های صحرایی دیابتی شد (۲۰). ورزش، به عنوان یک مداخله مؤثر در مدیریت دیابت، از طریق مکانیسم‌های متعددی موجب کاهش فعالیت مسیر JAK/STAT می‌شود. شواهد حاصل از مطالعات تجربی و انسانی حاکی از آن است که ورزش با کاهش بیان و سطوح پروتئین‌های این مسیر در بافت‌های محیطی همراه است. یکی از سازوکارهای پیشنهادی برای این اثر، مهار سیگنال‌دهی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی است؛ به این ترتیب که ورزش ترشح محرک‌های اصلی این مسیر، از جمله IL-6 و TNF- $\alpha$  را مهار می‌کند (۲۰).

ناهمسو با پژوهش حاضر، مطالعه طیبی و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که تمرین مقاومتی برون‌گرا همراه با انسداد جریان خون موجب افزایش معنی‌دار سطح بیان ژن عامل عضله زایی<sup>۳</sup> Myf5 و STAT3 شد که این امر نشان‌دهنده تأثیر این شرایط تمرینی بر تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای است. در گروه تمرین مقاومتی برون‌گرا، تغییرات معنی‌داری مشاهده نشد که این موضوع نشان‌دهنده برتری انسداد جریان خون نسبت به تمرین برون‌گرا در افزایش سطح بیان دو ژن مذکور است (۲۱).

بیان ژن SOCS3 نیز در گروه تمرین مقاومتی به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل چاق افزایش داشت. بیان این ژن در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم کاهش قابل توجهی نشان داد. همسو با پژوهش حاضر، پدروسو<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که پاسخ‌های متابولیکی کلی ناشی از تمرین مقاومتی در موش‌های فاقد پروتئین SOCS3، از جمله تغییرات در چربی بدن، تحمل گلوکز و مصرف انرژی، بدون تغییر باقی ماندند. اما، عملکرد تمرینی و کنترل گلوکز در طول تمرین مقاومتی شدید در این موش‌ها مختل شد (۱۰). بنابراین، نتایج مطالعه مذکور، نقش جدیدی از SOCS3 را در تنظیم جنبه‌های مختلف غدد درون‌ریز و متابولیک نشان داد. این یافته‌ها، بینش‌های تازه‌ای در مورد مکانیسم‌های تنظیم سیگنالینگ سایتوکاین‌ها در عملکردهای بیولوژیک متعدد، به‌ویژه در حوزه ورزش و تمایز نهایی غده آدرنال، ارائه می‌نماید (۱۰). ناهمسو با پژوهش حاضر، مطالعه لی و همکاران (۲۰۲۲) تفاوت‌های معنی‌داری را در سطح متیلاسیون SOCS3 بین افراد چاق شکمی و افراد چاق غیر شکمی نشان داد و ارتباط سطح متیلاسیون SOCS3 با چاقی شکمی هم مثبت و هم منفی بود که ممکن است ناشی از وضعیت متفاوت متیلاسیون DNA در مکان‌های مختلف در تنظیم بیان ژن باشد (۲۲). مکانیسم‌های بالقوه مسئول ارتباط بین سطوح متیلاسیون SOCS3 با چاقی شکمی را می‌توان با اطلاعات زیر تبیین نمود. (۲۲). SOCS3 که پروتئینی کلیدی در بسیاری از رویدادهای پاتولوژیک مانند دیابت و اختلالات ایمنی محسوب می‌شود، به عنوان اساسی‌ترین تنظیم‌کننده در مهار مسیر مبدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی (STAT) - جانوس کیناز (JAK) در میان خانواده SOCS شناخته شده است. علاوه بر این، هنگامی که بدن دچار ناهنجاری‌های متابولیک مانند چاقی می‌شود، SOCS3 در مهار سایتوکاین‌های التهابی و هورمون‌های حیاتی مرتبط با متابولیسم انرژی، مانند سیگنال‌دهی انسولین و لپتین، نقش دارد. (۲۲). با این حال، متیلاسیون SOCS3 منجر به

<sup>1</sup> Apoptosis

<sup>2</sup> Angiogenesis

<sup>3</sup> Myogenic factor 5

<sup>4</sup> Pedroso

کاهش سطح بیان SOCS3 می‌گردد. بنابراین، هایپر-متیلاسیون در ناحیه پرموتر ژن SOCS3 و مناطق مجاور آن، اثر مهارى SOCS3 بر لپتین و انسولین را خاموش می‌کند، در حالی که هایپر-متیلاسیون در بدنه ژن، توانایی آن در مهار فعالیت انسولین و لپتین را تسهیل می‌نماید که این امر منجر به افزایش خطر چاقی می‌شود (۲۲). علاوه بر این، شواهدی نشان داده‌اند که افزایش بیان SOCS3، سیگنال‌دهی انسولین را از طریق مهار فسفریلاسیون سوبسترای گیرنده انسولین (IRS) تنظیم می‌کند. انجام مطالعات اپیدمیولوژیک بیشتر برای بررسی دقیق‌تر مکانیسم‌های مربوط به سایت‌های مختلف متیلاسیون در ارتباط با بیماری‌های متابولیک (از جمله چاقی شکمی) ضروری است تا شواهد مرتبطی در آینده فراهم گردد (۲۲).

در ارتباط با مسیر JAK2/STAT3/SOCS3 در پژوهش حاضر، هوانگ<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که راینکوفیلین<sup>۲</sup> می‌تواند با فعال کردن مسیر JAK2/STAT3 در هیپوتالاموس، بیان SOCS3 را به طور مؤثر مهار کند. همچنین پس از تزریق مهارکننده انتخابی AG490 در بطن سوم موش‌های راینکوفیلین، بیان JAK2 و STAT3 در هیپوتالاموس به طور قابل توجهی کاهش یافت، در حالی که بیان SOCS3 به طور قابل توجهی افزایش یافت. بنابراین، گمان می‌رود که مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3 مسیر اصلی است که راینکوفیلین از طریق آن در بهبود مقاومت انتخابی به لپتین و کاهش فشار خون و وزن نقش دارد. (۲۳). جیانگ<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که اثر محافظتی رزوراترول<sup>۴</sup> بر آرتروز مرتبط با چاقی از طریق کاهش مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3 مستقل از SOCS3 است (۲۴). سیگنالینگ JAK2/STAT3 در تنظیم پاسخ‌های سلولی به عوامل التهابی، از جمله IL-1، IL-6 و متالوپروتئینازهای ماتریکس<sup>۵</sup> (MMPs) دخیل است. برعکس، مسدود کردن سیگنالینگ JAK2/STAT3 ممکن است پاسخ‌های التهابی و آپوپتوز کندروسیت‌های ناشی از لپتین را به طور قابل توجهی کاهش دهد (۲۴). SOCS3، به‌عنوان یک تنظیم‌کننده بازخورد منفی سیگنال لپتین، توسط مسیر JAK2/STAT3 القا می‌شود، از سوی دیگر افزایش SOCS3 در هیپوتالاموس به نوبه خود مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3 را مهار می‌کند که منجر به ایجاد مقاومت به لپتین، هایپرلپتینمی و چاقی می‌شود. در حالت چاقی، افزایش سطح لپتین در گردش خون ممکن است فعالیت سیگنالینگ JAK2/STAT3 در نورون‌های مرکزی را بیشتر افزایش دهد، که این به نوبه خود سطوح بیان SOCS3 را افزایش داده و در نهایت اثر لپتین را مهار می‌نماید (۲۴). همچنین همسو با پژوهش حاضر، لی<sup>۶</sup> و همکاران (۲۰۲۵) دریافتند که ورزش می‌تواند از طریق تعدیل مسیر JAK2/STAT3، فشار خون، التهاب و استرس اکسیداتیو را کاهش دهد، تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین را در موش‌های مبتلا به فشار خون خود به خودی<sup>۷</sup> (SHR) بهبود بخشد (۲۵). نتایج این تحقیق نشان داد که فعالیت بدنی، سطح فسفریلاسیون JAK2 و STAT3 را در بافت میوکارد موش‌های صحرایی مبتلا به SHR کاهش می‌دهد. این کاهش پس از تزریق روکسولیتینیب<sup>۸</sup> (یک مهارکننده JAK2 کیناز) تشدید شد که حاکی از نقش تعدیل‌کنندگی ورزش بر مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3 است. علاوه بر این، روکسولیتینیب نه تنها این اثر را تقویت کرد، بلکه باعث افزایش اثرات ضد فشارخون ناشی از ورزش، بهبود بیشتر عملکرد قلبی و کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو شد. این مشاهدات مؤید آن است که ورزش از طریق تعدیل مسیر JAK2/STAT3، اثرات ضد فشارخون خود را اعمال می‌کند (۲۵). مطالعه سان<sup>۹</sup> و همکاران (۲۰۲۳)

<sup>1</sup> Huang

<sup>2</sup> Rhynchophylline

<sup>3</sup> Jiang

<sup>4</sup> Resveratrol

<sup>5</sup> Matrix metalloproteinases

<sup>6</sup> Li

<sup>7</sup> Spontaneously hypertensive rats

<sup>8</sup> Ruxolitinib

<sup>9</sup> Sun

نشان داد که ورزش هوازی با کاهش استرس اکسیداتیو، آپوپتوز و التهاب، احتمالاً با افزایش بیان فاکتور هسته‌ای مرتبط با فاکتور اریترئوئید ۲ (Nrf2) و مهار پاسخ آبخاری JAK2/STAT3، آسیب کبدی را در موش‌های دیابتی بهبود می‌بخشد (۲۶). در مجموع، یافته‌های این مطالعه نشان داد که مداخله ورزشی با فعال کردن مسیر Nrf2 و مهار پاسخ‌های استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز، می‌تواند از کبد در برابر آسیب‌های ناشی از دیابت محافظت کند. علاوه بر این، مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3 به عنوان یک مکانیسم مولکولی ضروری در اثرات محافظتی ورزش هوازی عمل می‌کند. بر این اساس، ورزش هوازی از پتانسیل درمانی قابل توجهی در مدیریت آسیب کبدی ناشی از دیابت برخوردار است (۲۶). مطالعه دیگری نیز نشان داد که ورزش هوازی طولانی‌مدت، اختلال شناختی مرتبط با دیابت نوع دو را با مهار JAK2/STAT3 و افزایش مسیرهای AMPK/SIRT1 در موش‌ها بهبود می‌بخشد (۲۷). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3 با بروز اختلالات سیناپسی مرتبط است. در شرایط دیابت، JAK2 تاثیر منفی بر تشکیل سیناپس و حساسیت به انسولین دارد. علاوه بر این، فعالیت بیش‌ازحد STAT3 می‌تواند منجر به تشدید آسیب‌های عصبی شود. نتایج مطالعه نشان داد که سطوح فسفریله‌شده‌ی JAK2 و STAT3 در مدل موشی مبتلا به دیابت نوع دو به طور معنی‌داری افزایش یافته است. در مقابل، یک دوره ورزش هوازی طولانی‌مدت توانست به طور موفقیت‌آمیزی این فعال‌سازی بیش از حد مسیر مذکور را معکوس نماید. بر این اساس، داده‌ها نشان می‌دهند که مسیر JAK2/STAT3 یکی از مکانیسم‌های بالقوه‌ای است که از طریق آن، ورزش هوازی موجب کاهش مقاومت به انسولین و حفاظت از ساختار سیناپس‌ها می‌شود (۲۷).

### نتیجه گیری:

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد مداخله ورزشی منجر به کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های JAK2 و STAT3 و افزایش معنی‌دار بیان ژن SOCS3 در موش‌های صحرایی نر چاق شده است. بنابراین تمرینات مقاومتی با بهبود مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3/SOCS3 ممکن است بتواند به‌عنوان راهکار موثر در زمینه اضافه وزن و چاقی در نظر گرفته شود.

### تضاد منافع

هیچگونه تعارض منافی در خصوص این مقاله وجود ندارد.

### تشکر و قدردانی

از تمام افرادی که در این پژوهش مشارکت و همکاری کردند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایم.

### منابع:

1. Górczyńska-Kosiorz S, Kosiorz M, Dzięgielewska-Gęsiak S. Exploring the interplay of genetics and nutrition in the rising epidemic of obesity and metabolic diseases. *Nutrients*. 2024;16(20):3562.
2. Tu R, Liu X, Dong X, Li R, Liao W, Hou J, et al. Janus kinase 2 (JAK2) methylation and obesity: A Mendelian randomization study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021;31(12):3484-91.

<sup>1</sup> Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

3. Binyu Y, Lunyu L, Xiaotian G, Junjie Z, Qingsong L, Bo Q, et al. Endurance training inhibits the JAK2/STAT3 pathway to alleviate sarcopenia. *Physiological Research*. 2024;73(2):295.
4. Nabilpour M, Sadeghi A. Effect of eight-week aerobic moderate-intensity continuous training on Il-1 $\beta$  and Il-13 levels of soleus muscle tissue in male diabetic rats. 2021.[In Persian]
5. Debes WA, Sadaqa M, Nemeth Z, Aldardour A, Prémusz V, Hock M. Effect of resistance exercise on body composition and functional capacity in older women with sarcopenic obesity—A systematic review with narrative synthesis. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(2):441.
6. Asghari S, Cheragh-Birjandi S, Rezaeian N, Rezaei V. The effect of high-fat diet and different training programs on the expression of Meteorin- Like hormone and Angiopoietin-like protein 4 genes in adipose tissue of male Wistar rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2024;17(4):56-70. [In Persian]
7. Ghorbani Dasht Bayaz N, Donyaie A, Vosadi E. Comparing Endurance and Resistance training on the Expression of Senescence-Related Genes in the Visceral Adipose Tissue of obese rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2023;15(3):37-49. [In Persian]
8. Desai HR, Sivasubramaniyam T, Revelo XS, Schroer SA, Luk CT, Rikkala PR, et al. Macrophage JAK2 deficiency protects against high-fat diet-induced inflammation. *Scientific reports*. 2017;7(1):7653.
9. Naghibi S, Amirkhani M, Barzegari A, Amirkhani E, Satvati NZ, Alizadeh MMR. The effect of 8 weeks of continuous and periodic training on HNFa and STAT3 gene expression in liver tissue of male rats. 2021. [In Persian]
10. Pedroso JA, de Mendonca PO, Fortes MA, Tomaz I, Pecorali VL, Auricino TB, et al. SOCS3 expression in SF1 cells regulates adrenal differentiation and exercise performance. *Journal of Endocrinology*. 2017;235(3):207-22.
11. Wunderlich CM, Hövelmeyer N, Wunderlich FT. Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity. *Jak-stat*. 2013;2(2):e23878.
12. Su L, Wu S, Fu J, Sun S. Effects of Physical Activity, VO<sub>2</sub>max, and Visfatin on Relationship Between BMI and Chronic Inflammation. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2024:4489-500.
13. Chen B, Ning K, Sun M-l, Zhang X-a. Regulation and therapy, the role of JAK2/STAT3 signaling pathway in OA: a systematic review. *Cell Communication and Signaling*. 2023;21(1):67.
14. Xu Y, Zhang D, Yang H, Liu Y, Zhang L, Zhang C, et al. Hepatoprotective effect of genistein against dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats by regulating macrophage functional properties and inhibiting the JAK2/STAT3/SOCS3 signaling pathway. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2021;26(12):1572-84.
15. Al-Ibraheem AMT, Hameed ATAZ, Marsool MDM, Jain H, Prajjwal P, Khazmi I, et al. Exercise-Induced cytokines, diet, and inflammation and their role in adipose tissue metabolism. *Health Science Reports*. 2024;7(9):e70034.
16. Fatemi MS, Cheragh Birjandi S, Kheyrandish A. The effect of High-intensity interval training with Portulaca Oleracea Extract Supplementation on sirtuin 6 and insulin resistance in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Sports and Biomotor Sciences*. 2025;16(32):61-70. [In Persian]
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor B, Treacher DF, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *diabetologia*. 1985;28:412-9.

18. Khaledi M. Effect of a period of swimming exercise on Sirt1 and FoxO3a genes expression in lung tissue of wistar rats. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2018;25(2):251-8. [In Persian]
19. Liu X, Tu R, He Y, Dong X, Li R, Hou J, et al. Mendelian randomization analysis: The causal relationship between the DNA methylation levels of JAK2 and obesity. *Zhonghua Liu Xing Bing xue za zhi= Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 2022;43(8):1315-20.
20. Barzegaran M, Fallah Mohammadi Z, Akbari A. Effect of Six Weeks of Treadmill Running on JAK1/STAT3 Pathway Gene Expression in the Basal Ganglia of Type-1 Diabetic Rats. *Journal of [In Persian]*
21. Tabibi MA, Mosavian A, Gaeini A, Ghara Khanlou R, Nuri R, Kordi M. The Concurrent Effect of Eccentric Resistance Training and Blood Flow Occlusion on STAT3 and MyF5 Gene Expressions Affecting the Activation of Satellite Cells Growth in Non-Athletes. *Journal of Sport Biosciences*. 2020;12(2):143-54. [In Persian]
22. Li Y, Liu X, Tu R, Hou J, Zhuang G. Mendelian Randomization Analysis of the Association of SOCS3 Methylation with Abdominal Obesity. *Nutrients*. 2022;14(18):3824.
23. Huang L, Zhang M, Xiong J. Study on the mechanism of rhynchophylline in improving obese hypertension through JAK2/STAT3 pathway. *Food Science and Technology*. 2021;42:e33121.
24. Jiang M, He J, Gu H, Yang Y, Huang Y, Xu X, et al. Protective effect of resveratrol on obesity-related osteoarthritis via alleviating JAK2/STAT3 signaling pathway is independent of SOCS3. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2020;388:114871.
25. Li Y, Song X, Dai L, Wang Y, Luo Q, Lei L, et al. Mechanism of action of exercise in regulating spontaneous hypertension through the janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway. *Journal of Physiological Investigation*. 2025;68(2):109-19.
26. Sun M, Zhao X, Li X, Wang C, Lin L, Wang K, et al. Aerobic exercise ameliorates liver injury in Db/Db mice by attenuating oxidative stress, apoptosis and inflammation through the Nrf2 and JAK2/STAT3 signalling pathways. *Journal of Inflammation Research*. 2023:4805-19.
27. Lin L, Wang Y, Xu W, Huang C, Hu J, Chen X, et al. Aerobic exercise improves type 2 diabetes mellitus-related cognitive impairment by inhibiting JAK2/STAT3 and enhancing AMPK/SIRT1 pathways in mice. *Disease Markers*. 2022;2022(1):6010504.