



2025 (Spring), 3 (1): 35-41

DOI:

Research article

Journal of Physiology of Training and Sports Injuries

(PTSIJournal@gmail.com)

(zanjan.ptsijournal@iaui.ac.ir)

<https://sanad.iaui.ac.ir/journal/eps>

Received: 2025/4/14

Accepted: 2025/6/5

(ISSN: 3060 - 6306)

The effect of aerobic exercise and bitter orange peel extract on the expression of JAK2/State3 genes in the myocardial tissue of obese rats

Shahrzad Haji Ali Akbar¹, Mohammad Ali Azarbayjani², Shahin Riahi Malayeri³, Hoseyn Fatolahi⁴

1. Department of Exercise Physiology, CT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2. Department of Exercise Physiology, CT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran. (Corresponding Author).

Email: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

3. Department of Exercise Physiology, ET.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

4. Department of Exercise Physiology, P.C., Islamic Azad University, Pardis, Tehran, Iran.

Abstract:

Myocardial tissue fibrosis and cardiac function impairment represent one of the complications of obesity. Evidence suggests that both regular physical activity and medicinal plants, individually, can prevent cardiac fibrosis by modulating cardiac fibrotic pathways.

Accordingly, the present study aimed to investigate the effect of aerobic exercise and bitter orange peel extract on the expression of JAK2/STAT3 genes in the myocardial tissue of obese rats. Thirty adult female Wistar rats from the animal facility of Islamic Azad University, Central Tehran Branch, were selected as subjects and randomly divided into five groups (six rats per group): (1) normal diet control, (2) high-fat diet control, (3) high-fat diet + aerobic exercise, (4) high-fat diet + ethanolic extract of bitter orange peel, and (5) high-fat diet + aerobic exercise + ethanolic extract of bitter orange peel. To induce obesity, 20% palm oil, 1.5% cholesterol, and 0.25% cholic acid were added to the standard diet. Subjects received this regimen for four weeks prior to and during the four-week intervention. The aerobic exercise program consisted of four weeks of treadmill running at a moderate intensity, five sessions per week. The ethanolic extract of bitter orange peel was administered orally at 100 mg/kg body weight for four weeks. Following euthanasia, myocardial tissue from the left ventricle was collected to assess JAK2 and STAT3 gene expression via RT-PCR.

Results showed that expression of JAK2 ($P=0.001$) and STAT3 ($P=0.001$) was significantly higher in the high-fat diet control group than the normal diet control group. Gene expression was significantly decreased in the aerobic exercise + high-fat diet group compared to the high-fat diet control group. Similarly, a significant reduction in gene expression was observed in the bitter orange peel extract + high-fat diet group. The greatest reduction was recorded in the combined aerobic exercise + bitter orange extract + high-fat diet group.

The findings of the present study suggest that the combination of aerobic exercise and ethanolic extract of bitter orange peel may exert protective effects on cardiac tissue in obesity induced by a high-fat diet. This is done through downregulation of the fibrotic genes JAK2 and STAT3.

Keywords: Aerobic Exercise, Bitter Orange Peel, JAK2/STAT3 Genes.

How to Cite: Haji Ali Akbar, S., Azarbayjani, M.A., Riahi Malayeri, S., Fatolahi, H. (2025). The effect of aerobic exercise and bitter orange peel extract on the expression of JAK2/State3 genes in the myocardial tissue of obese rats. Journal of Physiology of Training and Sports Injuries, 3(1):35-41. [Persian].



دوره ۳ - شماره ۱
بهار ۱۴۰۴ - صص: ۴۱-۳۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱/۲۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۳/۱۵
مقاله پژوهشی

اثر تمرین هوازی و عصاره پوست نارنج بر بیان ژن های JAK2/State3 بافت میوکارد رت های چاق

شهرزاد حاجی علی اکبر^۱، محمدعلی آذربایجانی^۲، شاهین ریاحی ملایری^۳، حسین فتح الهی^۴

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. (نویسنده مسئول).

آدرس پست الکترونیک: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۴. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران.

چکیده:

فیروز بافت میوکارد و به دنبال آن اختلال در عملکرد قلب یکی از عوارض چاقی است. شواهد نشان می دهد که فعالیت های بدنی منظم و گیاهان دارویی هریک به تنهایی می توانند از توسعه فیروز قلبی به واسطه تنظیم مسیرهای فیبروتیک قلب جلوگیری نمایند. مطالعه حاضر با هدف اثر تمرین هوازی و عصاره پوست نارنج بر بیان ژن های JAK2/State3 بافت میوکارد رت های چاق اجرا شد. ۳۰ سر رت ماده بالغ نژاد ویستار از حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی به عنوان آزمودنی انتخاب و به صورت تصادفی به پنج گروه مساوی کنترل غذای نرمال، کنترل غذای پرچرب، غذای پرچرب و تمرین هوازی، غذای پرچرب و عصاره اتانولی پوست نارنج و غذای پرچرب، تمرین هوازی و عصاره اتانولی پوست نارنج تقسیم شدند. جهت القای چاقی به غذای نرمال رت ها، ۲۰ درصد روغن پالم، ۱/۵ درصد کلسترول و ۰/۲۵ درصد اسید کولیک اضافه شده و آزمودنی ها چهار هفته قبل از اعمال مداخله و چهار هفته حین دریافت مداخلات از این رژیم غذایی استفاده کردند. برنامه تمرین هوازی چهار هفته ای شامل پنج جلسه دویدن روی نوار گردان با شدت متوسط در هر هفته بود. صد میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن عصاره اتانولی پوست نارنج به مدت چهار هفته به رت ها خورانده شد. پس از آسان کشی، بافت میوکارد آزمودنی ها از بطن چپ برای سنجش بیان ژن های JAK2/STAT3 به روش RT-PCR برداشته شد. بیان ژن های JAK2 و STAT3 در گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل تغذیه با غذای نرمال بود ($P=0.001$). بیان ژن ها در گروه تمرین هوازی و تغذیه با غذای پرچرب، به طور معناداری نسبت به گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب کاهش یافت. بیان ژن ها در گروه عصاره اتانولی پوست نارنج و تغذیه با غذای پرچرب، به طور معناداری در مقایسه با گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب کاهش یافت. بیشترین کاهش در گروه تمرین هوازی، عصاره اتانولی پوست نارنج و تغذیه با غذای پرچرب مشاهده شد. ترکیب تمرین هوازی و عصاره اتانولی پوست نارنج از طریق کاهش بیان ژن های فیبروتیک JAK2/STAT3 می تواند اثر محافظتی خود بر بافت قلب را در شرایط چاقی ناشی از تغذیه با غذای پرچرب اعمال نمایند.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، پوست نارنج، ژن های JAK2/STAT3.

شیوه استناددهی: حاجی علی اکبر، شهرزاد؛ آذربایجانی، محمدعلی؛ ریاحی ملایری، شاهین؛ فتح الهی، حسین. اثر تمرین هوازی و عصاره پوست نارنج بر بیان ژن های JAK2/State3 بافت میوکارد رت های چاق. فصلنامه فیزیولوژی تمرین و آسیب های ورزشی، بهار ۱۴۰۴، ۳(۱): ۴۱-۳۵.

فصلنامه فیزیولوژی تمرین و آسیب های ورزشی؛ بهار ۱۴۰۴، ۳(۱).



۱. مقدمه

می باشد [۱۲]. لیمون، آلفا-ترپنین، α -فلاندن، α -توژن، گالیک، هیدروکسی بنزوئیک، سیرینجیک، وانیلیک، رزمارینیک، ترانس-۲-هیدروکسی سینامیک، ترانس سینامیک و پارا-کوماریک و فرولیک به همراه اپی کاتچین، کاتچین، روتین، نارینجین و فلاون برخی از ترکیبات موجود در پوست نارنج می باشند [۸].

این ترکیبات فیتوشیمیایی می توانند به واسطه مکانیسم های متعدد مانند کاهش التهاب، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز میوکارد، فیبروز قلبی را کاهش داده و به محافظت از قلب کمک کنند. برای مثال، لیمون می تواند فیبروز قلبی را کاهش دهد. گزارش شده است که لیمون دارای خواص ضد التهابی است که تا حدی به جلوگیری از بازسازی مولکولی، ساختاری و عملکردی قلب، از جمله کاهش فیبروز، کمک می کند [۲۱]. سایر ترکیبات موجود در پوست نارنج به ویژه اپی کاتچین نیز می تواند از طریق اثرگذاری بر مسیر سیگنالینگ JAK/STAT روند فیبروز قلبی را کاهش دهد [۹]. از آنجایی که هم تمرین هوازی و هم پوست نارنج می توانند از طریق اثرگذاری بر مسیر سیگنالینگ JAK/STAT روند فیبروز قلبی را کاهش دهند، بررسی مطالعات نشان می دهد که تاکنون، همزمانی این دو مداخله بر بیان ژن های JAK/STAT بافت میوکارد در چاقی ناشی از تغذیه با غذای پرچرب مورد مطالعه قرار نگرفته است. لذا، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر همزمان تمرین هوازی و عصاره پوست نارنج بر بیان ژن های JAK2/State3 بافت میوکارد رت های چاق اجرا شد.

۲. روش پژوهش

۲.۱. آزمودنی ها

آزمودنی های این مطالعه شامل ۳۰ سررت ماده بالغ نژاد ویستار تهیه شده از حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز بود که به صورت تصادفی به پنج گروه شش تایی کنترل غذای نرمال، کنترل غذای پرچرب، غذای پرچرب و تمرین هوازی، غذای پرچرب و عصاره اتانولی پوست نارنج و غذای پرچرب، تمرین هوازی و عصاره اتانولی پوست نارنج تقسیم شدند. رت ها تحت شرایط استاندارد، در قفس هایی از جنس پلی کربنات شفاف با قابلیت اتوکلاو به ابعاد (۲۶/۵×۴۲×۱۵)، دمای (۲۲-۲۰) درجه سانتی گراد، رطوبت (۵۵ درصد) و دسترسی آزاد به آب با چرخه ۱۲ ساعت تاریکی/روشنایی نگهداری شدند. تمامی قوانین اخلاقی ویژه حیوانات آزمایشگاهی در این مطالعه رعایت شد.

۲.۲. تغذیه با غذای پرچرب

رت های گروه کنترل غذای نرمال، از غذای اختصاصی ویژه جوندگان ساخت شرکت بهپرورا استفاده نمودند. جهت القای چاقی به

شواهد متعدد نشان می دهد که چاقی ناشی از تغذیه با غذای پرچرب یک عامل خطر شناخته شده برای ایجاد اختلالات متابولیک مانند مقاومت به انسولین، دیابت، دیس لیپیدمی و همچنین بیماری های قلبی عروقی مانند آترواسکلروز، بیماری ایسکمیک قلب، انفارکتوس میوکارد، پرفشاری خون و فیبریلاسیون دهلیزی می باشد [۱۰، ۱۶]. نتایج مطالعات حیوانی نشان داد که القای چاقی با غذای پرچرب به واسطه تجمع کلاژن خارج سلولی، موجب توسعه فیبروز قلبی می شود. رسوب بیش از حد کلاژن در ماتریکس خارج سلولی در جریان چاقی، سفتی میوکارد را افزایش داده و عملکرد دیاستولیک قلب را بدتر و وقوع نارسایی قلبی با کسر تخلیه حفظ شده را تسهیل می کند [۱۳].

از نقطه نظر مولکولی، گزارش شده است که چاقی به واسطه مکانیسم های متعدد، موجب توسعه فیبروز قلبی می شود. به نظر می رسد که تغذیه با غذای پرچرب از طریق افزایش تولید سطوح گونه های فعال اکسیژن و اینترلوکین شش، می تواند مسیرهای سیگنالینگ JAK1/2-STAT1/3 و سیستم رنین-آنژیوتانسین (RAS) را فعال کند. در نتیجه، بازخورد مثبتی بین این دو ایجاد می کند که در نهایت منجر به فعال شدن مسیر فیبروتیک TGF- β /Smad3 می شود [۲]. مسیر سیگنالینگ جانوس کیناز/مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی (JAK/STAT) به عنوان یکی از گره های ارتباطی مرکزی در عملکرد سلول در نظر گرفته می شود. بیش از ۵۰ سیتوکین و فاکتور رشد مانند هورمون ها، اینترفرون ها (IFN)، اینترلوکین ها (ILs) در مسیر سیگنالینگ JAK/STAT شناسایی شده اند [۷]. مسیر سیگنالینگ JAK/STAT عمیقاً بر درک اخیر از سلامت و بیماری انسان تأثیر گذاشته است. مقالات، اهمیت این مسیر را در بدخیمی بیماری های خودایمنی و اختلالات بافت میوکارد گزارش کرده اند [۴، ۱۸].

به خوبی مشخص شده است که تمرین هوازی به عنوان یک استراتژی غیردارویی برای پیشگیری و درمان بیماری های قلبی عروقی، به یک انتخاب بهینه برای بیماری های قلبی عروقی تبدیل شده است. شواهد نشان می دهد که تمرینات هوازی می توانند میزان فیبروز قلبی را کاهش دهند [۱۱]. کاهش فیبروز قلبی، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز سلولی و بهبود عملکرد قلب در موش های مبتلا به انفارکتوس میوکارد پس از تمرین هوازی گزارش شده است [۱۵].

از طرف دیگر، گیاهان دارویی نیز می توانند از توسعه فیبروز قلبی جلوگیری نمایند [۲۴]. پوست نارنج یکی از گیاهان دارویی است که سرشار از ترکیبات فیتوشیمیایی بوده و دارای اثرات سلامت افزای متعدد

1. Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT)

فصلنامه فیزیولوژی تمرین و آسیب های ورزشی؛ بهار ۱۴۰۴، ۳(۱).

نمونه‌ها در سالیان بافر فسفات سرد (۱۰ درصد وزنی بر حجم) برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های مورد مطالعه همگن شدند.

۶.۲ سنجش بیان ژن

جهت سنجش بیان ژن‌های JAK2 و STAT3 بافت میوکارد، از تکنیک RT-PCR استفاده شد. ابتدا، پرایمرها طراحی شدند. پس از آن، RNA کل از بافت میوکارد استخراج و به cDNA تبدیل شد. سپس، cDNA به روش PCR تکثیر شده و بیان ژن‌های مورد مطالعه، سنجیده شد. از GAPDH به عنوان ژن مرجع استفاده شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده

Gene	Forward	Reverse
JAK2	AACCAACGTCCCTCTTTCAG	TTGCTCTGGTCTCTGGAAGTC
STAT3	TTTGACATGGATCTGACCTCG	ATGATCTGGGAGTTTGCGCTG
GAPDH	AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG	CATACTCAGCACCAGCATCACC

۷.۲ مدل آماری

داده‌های به دست آمده از سنجش ژن‌های JAK2/STAT3 به صورت میانگین و انحراف استاندارد گزارش شد. جهت تعیین اثر تغذیه با غذای پرچرب بر متغیرهای پژوهش، گروه کنترل تغذیه با غذای نرمال و گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب، با استفاده از آزمون t مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای تعیین برهم کنش تمرین هوازی و عصاره اتانولی پوست نارنج، از آزمون تحلیل واریانس دواراه استفاده شد. تفاوت‌های بین گروهی نیز با استفاده از آزمون پیگیری بنفرونی مورد آزمون قرار گرفت. سطح معناداری برای تمام محاسبات ($p < 0.05$) در نظر گرفته شد. تمامی محاسبات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۷ اجرا شد.

۳. یافته‌ها

در شکل ۱ مقایسه گروه کنترل تغذیه با غذای نرمال و گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب نشان داد که بیان ژن JAK2 در گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل تغذیه با غذای نرمال بود ($P=0.002$). بیان ژن STAT3 در گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل تغذیه با غذای نرمال بود ($P=0.001$).

در شکل ۲ بیان ژن JAK2 در گروه‌های تمرین هوازی ($P=0.026$)، عصاره اتانولی پوست نارنج ($P=0.018$) و ترکیب تمرین هوازی با عصاره اتانولی پوست نارنج ($P=0.013$) به طور معناداری کمتر از گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب بود. با وجود آن که کمترین بیان ژن JAK2 در گروه تمرین هوازی با عصاره پوست نارنج مشاهده شد، اما تعامل تمرین هوازی و عصاره پوست نارنج بر بیان این ژن از نظر آماری معنادار نبود.

غذای نرمال ۲۰ در صد روغن پالم، ۱۵ در صد کلاسترول و ۲۵ در صد اسیدکولیک اضافه شد [۱۹]. رت‌ها در چهار هفته قبل از آغاز مداخلات و در چهار هفته همراه با دریافت مداخلات از این رژیم غذایی استفاده نمودند. در طول دوره مطالعه رت‌های گروه کنترل غذای نرمال، از غذای استاندارد تغذیه نمودند.

۳.۲ دستورالعمل تمرین هوازی

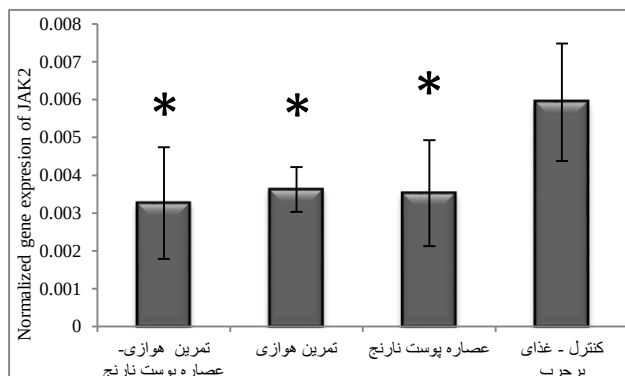
برنامه تمرین هوازی مورد استفاده در مطالعه حاضر، دویدن روی نوار گردان موتوردار ویژه جوندگان بود. رت‌ها به مدت دو هفته قبل از شروع برنامه تمرینی اصلی، با نحوه دویدن روی نوارگردان آشنا شدند (۲۰ دقیقه، ۵ روز در هفته با سرعت ۹ متر در دقیقه، شیب صفر درجه). سپس، آزمودنی‌ها به مدت چهار هفته، روی نوارگردان دویدند. سرعت نوارگردان از ۱۶ متر در دقیقه با شیب صفر درجه در هفته اول آغاز و به ۲۷ متر در دقیقه با شیب صفر درجه در هفته چهارم (۳/۵ متر در دقیقه افزایش در هر هفته) رسید. در هر جلسه، رت‌ها، پنج دقیقه با سرعت ۹ متر در دقیقه گرم نموده و پس از پایان هر جلسه، به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۹ متر در دقیقه سرد نمودند [۱۷].

۴.۲ آماده سازی عصاره اتانولی پوست نارنج

پوست میوه نارنج با نام علمی Citrus aurantium از منابع معتبر تهیه و توسط گیاه شناس مورد تایید قرار گرفت. در مرحله بعد، پس از خشک نمودن در سایه، توسط آسیاب، پودر شده و برای انجام عصاره‌گیری آماده گردید. پس از خشک کردن و آسیاب کردن گیاه، ۲۰۰ گرم از آن در دستگاه پرکولاتور ریخته شد. عصاره‌گیری بوسیله اتانول ۵۰ درصد به میزان ۱۰۰۰ میلی‌لیتر، سه بار اجرا شد. عصاره‌ها، تجمع یافته و در یخچال برای انجام مراحل بعدی نگهداری گردید. جهت تعیین مقدار ماده خشک موجود در عصاره مایع، مقدار مشخصی از آن در آون خشک گردید. بر این اساس، میزان ماده خشک موجود در این عصاره برابر ۱۸ درصد بود. صد میلی‌گرم از عصاره پوست نارنج به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوژ به رت‌ها خوراندند شد [۶].

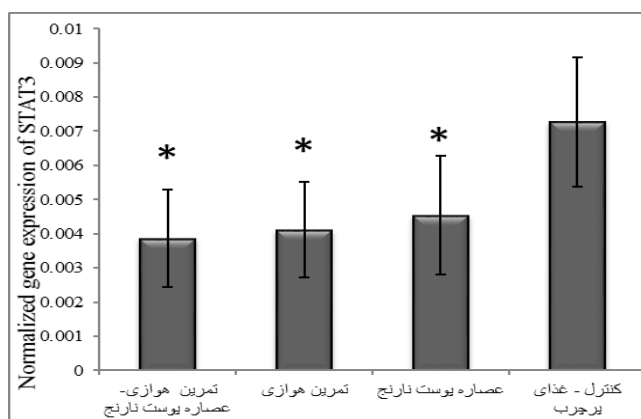
۵.۲ قربانی نمودن رت‌ها و بافت برداری

بیست و چهار ساعت پس از آخرین جلسه فعالیت هوازی و دریافت عصاره اتانولی پوست نارنج و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، رت‌ها با استفاده از مخلوطی از ۲/۷ میلی‌لیتر زایلازین (Rompun® 2%, Bayer, Puteaux, France) و ۱۰ میلی‌لیتر کتامین (Imalgène® 1000, Merial, Lyon, France) در دوز ۱۰۰ $\mu\text{L}/100\text{g}$ گرم وزن بدن بیهوش شدند. پس از اطمینان از بیهوشی کامل و آزمون عدم پاسخگویی به محرک‌های خارجی، قفسه سینه رت‌ها شکافته و از بطن چپ خون‌گیری به عمل آمد. پس از آن، بافت قلب برداشته و بطن چپ از آن جدا شد.



شکل ۲. بیان ژن JAK2 بافت قلب.

* نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل تغذیه شده با غذای پرچرب. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است.



شکل ۳. بیان ژن STAT3 بافت قلب.

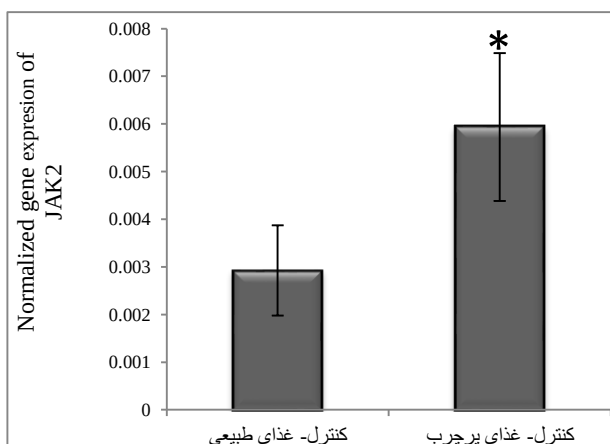
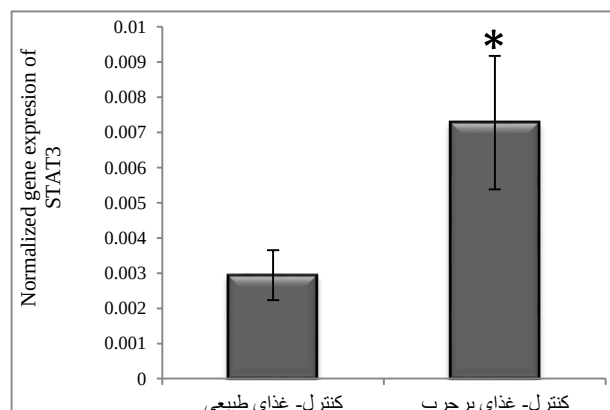
* نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل تغذیه شده با غذای پرچرب. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است.

ژن STAT3 مهم‌ترین عامل مؤثر JAK2 در شروع و توسعه هیپرتروفی قلبی است. پس از فسفوریلاسیون، STAT3 از سیتوپلاسم به هسته منتقل می‌شود و رونویسی چندین عامل هیپرتروفیک از جمله پپتید ناتیوریتیک نوع A و پپتید ناتیوریتیک نوع B را افزایش می‌دهد [۵، ۱]. Geng و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که در موش‌های تغذیه شده با غذای پرچرب، بیان و فعالیت JAK2/STAT3 بافت میوکارد به طور معناداری افزایش یافت. این افزایش با افزایش واسطه‌های التهابی، فشار اکسایشی، فیبروز میوکارد، هیپرتروفی کاردیومیوسیت‌ها و اختلال در عملکرد قلب همراه بود [۳]. هم‌چنین، محققان نشان دادند که مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3 می‌تواند با تنظیم مستقیم فعال‌سازی فیبروبلاست، بازسازی بافت فیبروتیک را تعدیل نماید که نشان می‌دهد مهار دارویی سیگنالینگ JAK2/STAT3 در فیبروز کیستیک ممکن است یک رویکرد بالقوه برای سرکوب فیبروز قلبی دیابتی باشد [۲۳].

در شکل ۳ بیان ژن STAT3 در گروه‌های تمرین هوازی ($P=0.009$)، عصاره اتانولی پوست نارنج ($P=0.036$) و ترکیب تمرین هوازی با عصاره اتانولی پوست نارنج ($P=0.01$) به طور معناداری کمتر از گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب بود. با وجود آن‌که کمترین بیان ژن JAK2 در گروه تمرین هوازی با عصاره پوست نارنج مشاهده شد، اما تعامل تمرین هوازی و عصاره پوست نارنج بر بیان این ژن از نظر آماری معنادار نبود.

۴. بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر بیان ژن‌های JAK2 و STAT3 در گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب بیشتر از گروه کنترل تغذیه با غذای نرمال بود. شواهد فزاینده‌ای به ظرفیت تنظیمی مسیر JAK2/STAT3 بر بیماری‌های مرتبط با التهاب و هیپرتروفی قلبی اشاره دارد [۶].



شکل ۱. مقایسه بیان ژن‌های JAK2/STAT3 گروه‌های کنترل تغذیه با

غذای نرمال و گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب.

* نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل طبیعی.

اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است.

حالی که مسیرهای سیگنالینگ مانند JAK2/STAT3 را که در شرایط استرس به بازسازی پاتولوژیک کمک می‌کنند، سرکوب می‌کند [۲۰].

یافته دیگر مطالعه حاضر نشان داد که عصاره اتانولی پوست نارنج موجب کاهش بیان JAK2/STAT3 شد. شواهد موجود نشان می‌دهد که عصاره اتانولی پوست نارنج، بیان ژن‌های JAK2/STAT3 را در بافت میوکارد تحت شرایط رژیم غذایی پرچرب، عمدتاً از طریق اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود، کاهش می‌دهد. پوست نارنج، حاوی مواد فیتوشیمیایی متعددی مانند نارنجین و کاتچین است که مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3 را با مهار التهاب و استرس اکسیداتیو تعدیل می‌کند که فعال‌کننده‌های کلیدی بالادستی این مسیر در زمینه بیماری‌های قلبی عروقی هستند [۴]. ترکیبات زیست‌فعال پوست نارنج بر سرکوب سیتوکین‌های پیش‌التهابی و نشانگرهای اکسیداتیو تأثیر می‌گذارند و به کاهش فعال‌سازی و بیان ژن‌های JAK2 و STAT3 در بافت میوکارد کمک می‌کنند. مطالعات نشان دادند که عصاره‌های گیاهی طبیعی، از جمله عصاره‌های پوست نارنج، می‌توانند با هدف قرار دادن مسیر JAK2/STAT3، بیماری‌های قلبی عروقی را تعدیل و به عنوان مهارکننده‌های فیبروز پاتولوژیک، هیپرتروفی و التهاب عمل کنند.

در مطالعه حاضر، بیشترین میزان کاهش بیان ژن‌های JAK2/STAT3 در گروه ترکیب تمرین هوازی با عصاره اتانولی پوست نارنج مشاهده شد. از آنجایی که هم تمرین هوازی و هم عصاره اتانولی پوست نارنج می‌توانند از طریق مکانیسم‌های مولکولی مشترک مانند کاهش التهاب، فشار اکسایشی و آپوپتوز، بیان و فعال‌سازی JAK2/STAT3 را کاهش دهند، در زمان همراه شدن با یکدیگر، افزایش ایجاد نموده و موجب کاهش قابل توجه در بیان ژن‌های JAK2/STAT3 شوند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تغذیه با غذای پرچرب موجب افزایش بیان ژن‌های JAK2/STAT3 شد. از آنجایی که این ژن‌ها مسئول ایجاد و توسعه فیبروز قلبی هستند، به نظر می‌رسد که می‌توان افزایش فیبروز قلبی ناشی از چاقی را بر این اساس توجیه نمود. تمرین هوازی و عصاره اتانولی پوست نارنج، هریک به تنهایی، توانستند موجب کاهش بیان این دو ژن در شرایط تغذیه با غذای پرچرب شوند. بیشترین میزان کاهش زمانی مشاهده شد که این دو مداخله با هم ترکیب شدند. هرچند برهم‌کنش این دو مداخله بر بیان این دو ژن از نظر آماری معنادار نبود، اما این دو مداخله، اثر فزاینده‌ای بر کاهش بیان این دو ژن اعمال نمودند. بر اساس این یافته‌ها، پیشنهاد می‌گردد که می‌توان از ترکیب تمرین هوازی و عصاره اتانولی پوست نارنج برای کاهش عوارض قلبی ناشی از تغذیه با غذای پرچرب استفاده نمود.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش وجود ندارد.

شواهد نشان می‌دهد که تغذیه با چربی بالا، بیان JAK2/STAT3 را در بافت میوکارد، عمدتاً از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ التهابی و فیبروتیک و تغییرات در متابولیسم لیپید، افزایش می‌دهد. یک رژیم غذایی پرچرب، به ویژه غنی از چربی‌های خاص مانند روغن ذرت، با فعال کردن مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3 باعث فیبروز قلبی می‌شود. این فعال‌سازی منجر به اثرات پایین‌دستی مانند فعال شدن سیگنالینگ آنژیوتانسین II (ANG II) و TGF- β 1/Smad3 می‌شود که فیبروز و التهاب را در بافت میوکارد تقویت می‌کند [۴]. از طرف دیگر، متابولیت‌های لیپیدی و اسیدهای چرب حاصل از رژیم غذایی پرچرب، مانند اسید پالمیتیک (PA)، می‌توانند بیان و فسفوریلاسیون STAT3 را افزایش دهند. تغییرات پروفایل لیپیدی ناشی از رژیم غذایی پرچرب، سطح اسیدهای چرب را در بافت‌ها افزایش می‌دهد که به نوبه خود فعالیت STAT3 را احتمالاً از طریق اتصال مستقیم و تغییر ساختار و عملکرد STAT3 تنظیم می‌کند [۱۴]. در مدل‌های حیوانی، رژیم‌های غذایی پرچرب، اشکال فسفریله‌شده JAK2 و STAT3 را در بافت قلب افزایش می‌دهند که با افزایش فیبروز میوکارد و اختلالات متابولیسم کلاژن مرتبط است. مهار این مسیر، فیبروز را کاهش می‌دهد که نشان می‌دهد افزایش بیان JAK2/STAT3 با بازسازی پاتولوژیک قلب در شرایط تغذیه پرچرب مرتبط است [۲۲]. یافته دیگر مطالعه حاضر نشان داد که تمرین هوازی بیان ژن‌های JAK2/STAT3 بافت میوکارد را به طور معناداری کاهش داد. تمرین هوازی بیان ژن‌های JAK2/STAT3 را در بافت میوکارد تحت شرایط رژیم غذایی پرچرب، عمدتاً از طریق اثرات ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و تنظیم‌کننده متابولیکی خود، کاهش می‌دهد. تمرین هوازی، استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز را در بافت‌ها کاهش می‌دهد که مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3 را تعدیل می‌کند. به طور خاص، بیان فاکتور هسته‌ای مرتبط با اریتروئید ۲ (Nrf2)، یک تنظیم‌کننده کلیدی پاسخ آنتی‌اکسیدانی، را افزایش می‌دهد که به نوبه خود مسیر JAK2/STAT3 را مهار و بیان ژن و فعالیت آن را در بافت میوکارد کاهش می‌دهد. از طرف دیگر، تمرین هوازی مسیرهای متابولیکی مانند AMPK/SIRT1 را فعال می‌کند که به سرکوب سیگنالینگ JAK2/STAT3 معروف هستند. این فعال‌سازی به مقابله با التهاب و اختلال عملکرد متابولیکی ناشی از رژیم‌های غذایی پرچرب کمک می‌کند و منجر به کاهش بیان JAK2/STAT3 می‌شود. هم‌چنین به نظر می‌رسد که با کاهش سیتوکین‌های التهابی و در نتیجه سیگنالینگ التهابی، تمرین هوازی محرک‌های بالادستی مسیر JAK2/STAT3 را مهار می‌کند و فعال‌سازی و بیان آن را در سلول‌های میوکارد کاهش می‌دهد. ورزش، بر تعادل پروتئین‌های پیش‌ساز و ضد آپوپتوز تأثیر می‌گذارد و بقای سلول‌های میوکارد را بهبود می‌بخشد، در

منابع

- TGF- β 1-Smad2/3-MMP2/9 Signaling in Mice with Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.*, 15;22(22):12341.
- [16] Mendoza, M.F., Kachur, S.M., Lavie, C.J. (2020). Hypertension in Obesity. *Curr. Opin. Cardiol.*, 35: 389–396.
- [17] Nikbin, S., Tajik, A., Allahyari, P., Matin, G., Hoseini Roote, S.S., Barati, E., Ayazi, M., Karimi, L., Dayani Yazdi F., Javadinejad, N., Azarbayjani, M.A. (2020). Aerobic exercise and eugenol supplementation ameliorated liver injury induced by chlorpyrifos via modulation acetylcholinesterase activation and antioxidant defense. *Environmental toxicology*, 35(7):783-93.
- [18] O'Shea, J.J., and et al. (2015). The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu. Rev. Med.*, 66:311–328.
- [19] Od, E.k.P., Deenin, W., Malakul, W., Phoungpetchara, I., Tunsophon, S. (2020). Anti obesity effect of Carica papaya in high fat diet fed rats. *Biomedical reports*, 1;13(4):1-9.
- [20] Sun, X.J., Mao, J.R. (2018). Role of Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway in cardioprotection of exercise preconditioning. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 22(15):4975-4986.
- [21] Teixeira-Fonseca, J.L., Orts, D.J.B.Y., Silva, P.L.D., Conceição, M.R.L., Hermes, H., Prudencio, C.R., Roman-Campos, D. (2024). In Vivo Anti-Inflammatory Activity of D-Limonene in a Rat Model of Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension: Implications to the Heart Function. *Arq Bras Cardiol.*, 121(12): e20240195.
- [22] Wang, T., Sun, X., Cui, H., Liu, K., Zhao, J. (2020). The peptide compound urantide regulates collagen metabolism in atherosclerotic rat hearts and inhibits the JAK2/STAT3 pathway. *Mol Med Rep.*, 21(3):1097-1106.
- [23] You, X., Jiang, X., Zhang, C., and et al. (2022). Dihydroartemisinin attenuates pulmonary inflammation and fibrosis in rats by suppressing JAK2/STAT3 signaling. *Aging (Albany NY)*, 14:1110–1127.
- [24] Yu, X. (2023). Promising Therapeutic Treatments for Cardiac Fibrosis: Herbal Plants and Their Extracts. *Cardiol Ther.*, 12(3):415-443.
- [1] Beckles, D.L., Mascareno, E., Siddiqui, M.A. (2006). Inhibition of Jak2 phosphorylation attenuates pressure overload cardiac hypertrophy. *Vascul Pharmacol*, Dec;45(6):350-7.
- [2] Eid, R.A., Alkhateeb, M.A., El-Kott, A.F., Eleawa, S.M., Zaki, M.S.A., Alaboodi, S.A., Salem Al-Shudiefat, A.A., Aldera, H., Alnamar, N.M., Alassiri, M., Khalil, M.A. (2019). A high-fat diet rich in corn oil induces cardiac fibrosis in rats by activating JAK2/STAT3 and subsequent activation of ANG II/TGF- β /Smad3 pathway: The role of ROS and IL-6 trans-signaling. *J Food Biochem*, 43(8): e12952.
- [3] Geng, Z., Fan, W.Y., Zhou, B., and et al. (2019). FNDC5 attenuates obesity-induced cardiac hypertrophy by inactivating JAK2/STAT3-associated inflammation and oxidative stress. *J Transl Med*, 17: 107.
- [4] Guo, B., Yu, Y., Wang, M., Li, R., He, X., Tang, S., Liu, Q., Mao, Y. (2024). Targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway with natural plants and phytochemical ingredients: A novel therapeutic method for combatting cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother*, 172:116313.
- [5] Gurzov, E.N., Stanley, W.J., Pappas, E.G., Thomas, H.E., Gough, D.J. (2016). The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes. *FEBS J.*, 283(16):3002-15.
- [6] Han, H.Y., Lee, S.K., Choi, B.K., Lee, D.R., Lee, H.J., Kim, T.W. (2019). Preventive Effect of Citrus aurantium Peel Extract on High-Fat Diet-Induced Non-alcoholic Fatty Liver in Mice. *Biol Pharm Bull*, 42(2):255-260.
- [7] Hu, X., Li, J., Fu, M., Zhao, X., Wang, W. (2021). The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.*, 26;6(1):402.
- [8] Jabri Karoui, I., Marzouk, B. (2013). Characterization of bioactive compounds in Tunisian bitter orange (Citrus aurantium L.) peel and juice and determination of their antioxidant activities. *Biomed Res Int.*, 345415.
- [9] Jang, Y.J., Kim, H.Y., Na, S.W., Hong, M.H., Yoon, J.J., Lee, H.S., Kang, D.G. (2024). The Cardioprotective Potential of Herbal Formulas in Myocardial Infarction-Induced Heart Failure through Inhibition of JAK/STAT3 Signaling and Improvement of Cardiac Function. *Pharmaceuticals (Basel)*, 27;17(9):1132.
- [10] Kachur, S., Lavie, C.J., de Schutter, A., Milani, R.V., Ventura, H.O. (2017). Obesity and Cardiovascular Diseases. *Minerva Med.*, 108: 212–228.
- [11] Kang W., Yawen, D., Han, X. (2023). Exercise and cardiac fibrosis. *Current Opinion in Physiology*, 31:100630
- [12] Kerekes, D., Horváth, A., Kúsz, N., Borcsa, B.L., Szemerédi, N., Spengler, G., Csupor, D. (2022). Coumarins, furocoumarins and limonoids of Citrus trifoliata and their effects on human colon adenocarcinoma cell lines. *Heliyon*, 29;8(9): e10453.
- [13] Kruszezwska, J., Cudnoch-Jedrzejewska, A., Czarzasta, K. (2022). Remodeling and Fibrosis of the Cardiac Muscle in the Course of Obesity-Pathogenesis and Involvement of the Extracellular Matrix. *Int J Mol Sci.*, 11;23(8):4195.
- [14] Kwan, H.Y., Liu, B., Huang, C., Fatima, S., Su, T., Zhao, X., Ho, A.H.M., Han, Q., Hu, X., Gong, R.H., Chen, M., Wong, H.L.X., Bian, Z. (2019). Signal transducer and activator of transcription-3 drives the high-fat diet-associated prostate cancer growth. *Cell Death Dis.*, 2;10(9):637.
- [15] Ma, Y., Kuang, Y., Bo, W., Liang, Q., Zhu, W., Cai, M., Tian, Z. (2021). Exercise Training Alleviates Cardiac Fibrosis through Increasing Fibroblast Growth Factor 21 and Regulating