

القاء چاقی، عصاره سیر و استویا به همراه فعالیت هوازی، بر بیان ژن سمافورین 4D و گیرنده‌ی پلکسین B2 در هیپوکمپ موش‌های نر صحرایی

ملیحه اردکانی‌زاده^۱، سیدجواد ضیاءالحق^۲

۱- استادیار گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران. نویسنده مسئول maliheh_ardakani@yahoo.com
 ۲- استادیار گروه علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، شاهرود، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۰۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: ازدیرباز، میوه سیر، برگ استویا و نیز فعالیت هوازی، به‌عنوان یک ضد التهاب بیان شده‌اند، با توجه به ارتباط ژن‌های سمافورین و گیرنده‌های آن با التهاب سیستم عصبی مرکزی، هدف از مطالعه حاضر اثر ۱۲ هفته عصاره‌های سیر، استویا و فعالیت هوازی بر بیان ژن‌های سمافورین 4D و پلکسین B2 هیپوکمپ موش‌های چاق شده بود.

مواد و روش‌ها: تعداد ۳۵ سر رت موش نر چاق شده (شاخص لی) بصورت تصادفی به هفت گروه (پنج تایی)؛ کنترل سالم، چاق، چاق+سیر، چاق+استویا، چاق+هوازی، چاق+سیر+هوازی، و چاق+استویا+هوازی تقسیم شدند. تمرینات هوازی شامل ۳۰ دقیقه/روز، پنج روز/هفته بود، و عصاره سیر و استویا با غلظت ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به آب مصرفی روزانه اضافه شد. جهت مطالعات بیان ژن سمافورین 4D و گیرنده آن به نام پلکسین B2 به روش real-time PCR بافت مغز به آزمایشگاه ارسال شد. از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها استفاده گردید ($p \leq 0.05$).

نتایج: مقادیر بیان ژن سمافورین 4D گروه چاق نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌دار داشت، و همه گروه‌ها غیر از گروه چاق+استویا+هوازی، کاهش معنی‌داری در میزان این ژن نشان دادند. مقادیر پلکسین B2 در گروه چاق+استویا+هوازی از مقادیر گروه کنترل چاق نیز فراتر رفت، و گروه‌های سیر با/بدون فعالیت هوازی مقادیر کمتری نسبت به گروه کنترل سالم و چاق تجربه کردند ($p < 0.05$).

نتیجه گیری: به‌نظر می‌رسد که القاء چاقی موجب افزایش بیان ژن سمافورین 4D و گیرنده پلکسین B2 می‌گردد، و برخلاف عصاره استویا، عصاره سیر و ترکیب آن با فعالیت هوازی اثرات مفیدی بر کاهش التهاب سیستم عصبی مرکزی ایفا می‌کنند.

کلمات کلیدی: چاقی، عصاره سیر، عصاره استویا، سمافورین 4D، پلکسین B2.

مقدمه

شیوع چاقی اخیراً به طور چشمگیری افزایش یافته است، و به افزایش شیوع بیماری‌های مختلف از جمله دیابت نوع ۲، بیماری کبد چرب غیرالکلی، آسم، انواع سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و عصبی و غیره کمک کرده است. شواهد حاکی از التهاب موضعی در انباشته شدن بافت چربی است، که به نوبه خود التهاب سیستمیک با درجه پایین را به عنوان یک نیروی اولیه در ایجاد این آسیب‌ها ترویج می‌کند. این تغییرات با کاهش انعطاف پذیری متابولیک، مقاومت طولانی مدت به انسولین و مقاومت به کاتکول آمین، بازسازی غیر طبیعی بافت و فیبروز همراه است (۱). از طرفی، از زمان کشف سمافورین‌ها به عنوان نشانه‌های هدایت آکسون، برهم‌کنش‌های سمافورین-پلکسین به طور سنتی در سیستم عصبی توصیف شده‌اند. اخیراً فعل و انفعالات آن‌ها در سیستم‌های دیگر به ویژه در رشد قلبی عروقی، نقش‌های تنظیمی آن‌ها در تحرک سلولی نیز مورد بررسی قرار گرفته است (۲). جالب است که سمافورین‌ها نیز به طور گسترده در تنظیم پاسخ ایمنی نقش دارند، و برخی از آن‌ها به عنوان سمافورین‌های "ایمنی" شناخته می‌شوند. بیان نابجای این مولکول‌ها نیز با بیماری‌های مختلفی مثل جهش پلکسین-A2 و SEMA3D در اسکیزوفرنی و اضطراب مشاهده شده است (۳). به طور مشابه، دخالت سمافورین 4D و پلکسین-B2 در تهاجم اطراف عصبی به سلول‌های تومور و رگ‌زایی ثابت شده است (۴). SEMA4D همچنین CD100 نامیده می‌شود، شامل ۸۶۳ اسید آمینه حاوی یک غشاء، یک ایمونوگلوبولین مانند و یک دامنه سما است. جدا از نقش آن‌ها در هدایت آکسونی، برهم‌کنش‌های SEMA4D و پلکسین-B2 نیز مسئول تکثیر سلول‌های T و بقا و تجمع سلول‌های B هستند. بیان بالاتر SEMA4D در سلول‌های T مشاهده شده است، در حالی که کمترین سطح آن در سلول‌های B

بالغ، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک مشهود است. Plexin-B2، یک پروتئین گذرنده روی غشای پلازما در اکثر انواع سلول وجود دارد، و به عنوان یک گیرنده اتصال برای SEMA4D عمل می‌کند (۵). افزایش بیان SEMA4D و پلکسین-B1 در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم مجرای پانکراس با درگیری غدد لنفاوی و متاستاز در ارتباط است. به طور مشابه، در بیماران سارکوم بافت نرم، بیان افزایش یافته SEMA4D با افزایش تقسیم میتوزی سلول‌های سرطانی مرتبط است. با این حال، اثر قابل توجهی SEMA4D به عنوان نگهبان در برابر پیشرفت متاستاتیک نیز در یک گروه تومور پستانی مشاهده شده است (۶). یافته‌های متضاد در مورد مشخصات بیان SEMA4D و خانواده پلکسین-B در رابطه با انواع مختلف تومورها نیز گزارش شده است؛ به عنوان مثال، افزایش بیان SEMA4D و پلکسین-B2 نیز در سرطان‌های پروستات، دهانه رحم و سینه و تخمدان مشاهده شده است. اثر ترکیبی افزایش پلکسین-B2 همراه با c-Met با تمایز ضعیف سلولی و متاستاز بالاتر غدد لنفاوی همراه بود. بر اساس مطالعه روی ۵۰ نوپلاسما پستان و تخمدان با استفاده از ایمونوهیستوشیمی و رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس، بیان همزمان دو پروتئین با پیامدهای نامطلوب مرتبط بود. فعل و انفعالات بین SEMA4D، plexin-B1 و Met نیز مسئول تحریک رشد و متاستاز مهاجم تومور بودند (۷).

درین راستا مطالعات مقطعی و کوهورت مبتنی بر جمعیت بزرگ به طور مداوم ارتباط معکوس بین نشان-گرهای التهاب سیستمیک و فعالیت بدنی را نشان می‌دهند. غلظت بیومارکرهای التهابی کمتر در افراد دارای تمرین بدنی مکرر و شدیدتر مشاهده می‌شود. با این حال، داده‌های حاصل از مطالعات مداخله‌ای که برای بررسی قطعی اثرات ورزش بدنی بر التهاب طراحی شده‌اند، محدود هستند و نتایج قطعی نیستند. به عنوان مثال، در بررسی

پیامدهای متابولیسی رژیم‌های غذایی با فروکتوز بالا با داده‌های مربوط به تأثیر آن‌ها بر بافت عصبی مشروط می‌شود: زیرا مقاومت به انسولین ناشی از فروکتوز در جوندگان باعث کاهش انعطاف‌پذیری سیناپسی هیپوکامپ می‌شود (۱۴). سطح گلوکز در گردش برای عملکردهای شناختی مهم است، زیرا گلوکز به آسانی از سد خونی مغزی عبور می‌کند و سلول‌های مغز از گلوکز برای سوخت رسانی به فعالیت‌های آن استفاده می‌کنند. اختلال در مسیر سیگنال‌دهی انسولین، مانند مقاومت به انسولین، حافظه وابسته به هیپوکامپ را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مختل می‌کند (۱۵). حتی در افراد بدون دیابت نوع ۲، وخامت متوسط در تحمل گلوکز با آتروفی هیپوکامپ و کاهش عملکرد شناختی مرتبط بود. در میان بسیاری از گیاهان رایج در طب سنتی و قدیمی، استویا یک نمونه است، با خواص منحصر به فرد، اهمیت دارویی با توجه به مقاومت به انسولین و دیابت. شواهد علمی قابل توجهی وجود دارد که از اثربخشی و ایمنی عصاره‌های برگ گیاه شیرین استویا (یک شیرین کننده طبیعی بدون کالری) حمایت می‌کند. خاصیت کالری صفر می‌تواند برای بیماران مبتلا به دیابت نیز مفید باشد، زیرا سطح گلوکز خون آن‌ها را افزایش نمی‌دهد. گلیکوزیدهای استویول (ترکیبات فعال استویا استخراج شده از برگ‌ها) استویا را به بخش مهمی از دنیای پزشکی و همچنین صنعت غذا و نوشیدنی تبدیل کرده است. فرض بر این است که گیاه استویا با مهار فعال‌سازی مسیر NF- κ B (فاکتور هسته‌ای -افزایش‌کننده زنجیره سبک سلول‌های B فعال)، خاصیت ضدالتهابی اعمال می‌کند. همچنین خواص آنتی‌اکسیدانی استویا توانایی حذف رادیکال‌های آزاد و جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی موجب بهبود التهاب-های

می‌شود (۱۶).

کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده توسط وودز، شواهدی وجود داشت که نشان می‌دهد ورزش منظم می‌تواند باعث از دست دادن توده چربی و بافت چربی شود، که به کاهش التهاب سیستمیک کمک می‌کند (۸). متآنالیز دیگری نیز نشان داد که ورزش می‌تواند نشان‌گرهای التهابی را در افراد مسن کاهش دهد، و در نتیجه خطر ابتلا به بیماری‌های مرتبط با سن را کاهش دهد (۹). چندین متآنالیز یا مرور سیستماتیک نشان داد که ورزش تأثیر مفیدی در کاهش التهاب در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن مانند چاقی دارد (۱۰).

از دیرباز سیر به‌عنوان یک ضد التهاب طبیعی شناخته شده است. مطالعات ثابت کرده‌اند که عصاره سیر و ترکیبات مشتق شده از سیر می‌تواند یک درمان موثر برای شرایط پاتوفیزیولوژیک، از جمله سرطان، اختلالات قلبی عروقی، اختلالات کلیوی و اختلالات عصبی شناخته شوند (۱۱). علاوه بر این، نشان داده شده است که سیر تغییرات ناشی از بیماری را در غلظت انتقال‌دهنده‌های عصبی مونوآمین مغز، از جمله دوپامین، بازیابی می‌کند. مطالعه قبلی گزارش داد که تجویز سیر در موش‌ها می‌تواند سطح دوپامین مغز را افزایش دهد. همچنین، نشان داده شده است که ترکیبات سیر دارای اثرات محافظتی در برابر آلفا سینوکلئین است که به شدت در پیشرفت التهاب عصبی نقش دارد (۱۲). علاوه بر این، سیر از اختلال عملکرد میتوکندری در اندام‌های مختلف جلوگیری می‌کند. فعال شدن میکروگلیا ممکن است از طریق آزادسازی سایتوکین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین-۱ و فاکتور نکروز تومور- α روند تخریب عصبی را تقویت کند، که ممکن است منجر به آسیب عصبی و مرگ نهایی شود (۱۳).

همچنین، نشان داده شده است عدم تعادل در متابولیسم گلوکز و انسولین در مغز می‌تواند التهاب سیستم عصبی مرکزی را به‌همراه داشته باشد. بینش جدید در مورد

ساعت در قفس پلی کربنات نگهداری شدند. گروه کنترل از جیره موش معمولی و در گروه های القاء چاقی به مدت ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب (۱۷) استفاده شد. رت‌های چاق پس از ۱۲ هفته با استفاده از شاخص لی (۱۸) شناسایی شده و سپس به طور تصادفی به ۷ گروه کنترل سالم، کنترل چاق، چاق+سیر، چاق+استویا، چاق+تمرین، چاق+سیر+تمرین، و چاق+استویا+تمرین تقسیم شدند.

تمرینات هوازی (۳۰ دقیقه در روز، ۸ متر بر دقیقه و ۵ روز در هفته) بر روی تردمیل جوندگان در موش‌هایی که رژیم غذایی پرچربی داشتند انجام شد. با توجه به ظرفیت عملکرد حرکتی موش‌های صحرایی چاق و همچنین احتمال آسیب به حیوانات، پروتکل تمرین هوازی با شدت متوسط انتخاب شد (جدول ۱) (۱۹).

باتوجه به گزارش بروز التهاب در سیستم عصبی مرکزی و همچنین نقش سمافورین‌ها در منطقه، در کنار اثرات ضد التهابی فعالیت هوازی، سیر و استویا، پژوهش حاضر درصدد بررسی نقش این متغیرها بر میزان بیان ژن سمافورین 4D و گیرنده ی PLEXIN A2، در موش‌های صحرایی چاق، خواهد بود.

مواد و روش‌ها

این پژوهش تحت نظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود و کد اخلاق IR.IAU.SHAHROOD.REC.1399.006 در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی این دانشگاه به انجام رسید. بعد از پایان ۳ هفتگی (پایان شیرخوارگی)، ۵۰ سر موش صحرایی نر ویستار در چرخه روشنایی و تاریکی ۸:۱۶

جدول ۱. پروتکل تمرین هوازی در موش‌های صحرایی چاق

تکرار (روز/هفته)	شیب (درصد)	زمان (دقیقه) (20)	سرعت (متر/دقیقه)
۵	۰	۵	۸
		۵	۱۱
		۲۰	۱۵
		۱۰	۸

نهایی مورد نیاز بود، عصاره‌های یخ زده با نرمال سالین مجدداً آماده شدند. عصاره سیر به مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، در آب مصرفی روزانه اضافه شد (۲۱).

عصاره استویا از شرکت دارو اسانس گرگان تهیه و مورد استفاده قرار گرفت. در پروسه تهیه این عصاره ابتدا ۵۰ گرم پودر خشک استویا با ۱۰۰ میلی لیتر الکل ۷۰٪ مخلوط شده و پس از آن، عصاره برای بقایای درشت با یک پارچه

جهت تهیه عصاره سیر، ابتدا سیر تازه تهیه و در شرکت دارو اسانس شهرستان گرگان به عصاره سیر فراوری شد. سیر تمیز، خرد شده و به مدت ۴۸ ساعت در ۹۶ درصد اتانول تمیز و سپس به مدت ۵ دقیقه در دمای ۲۰۰ گرم سانتیفریوژ شد. پس از آن، مایع رویی قبل از تبخیر در دمای ۴۰ درجه سانتیگراد فیلتر شده و عصاره در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد منجمد نگه داشته شد. هنگامی که غلظت

به آزمایشگاه مربوطه فرستاده شد. اندازه گیری بیان ژن های NPY و گیرنده های NPY با تکنیک Real time-PCR، سنجش و پس از کمی سازی مقادیر بیان ژن با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ تجزیه و تحلیل شد. واکنش-Q-PCR، با استفاده RealQ Plus 2x Master Mix Applied BioSystem DNA Green در دستگاه Analyzer، طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت (۲۳). به منظور طراحی پرایمرها، توالی‌های مربوطه از سایت NCBI گرفته شده است. پرایمر ژن‌های مدنظر و بتا اکتینین توسط نرم افزارهای Genrunner و Oligo طراحی و بررسی شد. اختصاصی بودن پرایمرها برای ژن‌های هدف به توسط برنامه BLAST بررسی شد. در این مطالعه از ژن HPRT به عنوان ژن مرجع استفاده شده است. توالی پرایمرهای استفاده شده در جدول ۲ نشان داده شده است.

موسلین فیلتر و در کاغذ صافی واتمن شماره ۱ فیلتر شد، و قبل از استفاده در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد ذخیره و عصاره‌های خام با مخلوط کردن مقدار کافی عصاره خشک شده با حلال بی اثر دی‌متیل‌سولفوکسید برای به دست آوردن غلظت نهایی تهیه شد. عصاره استویا، با غلظت ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم، نیز به آب مصرفی روزانه اضافه شد (۲۲).

بعد از ۲۴ ساعت از آخرین تمرین و عصاره دهی، رت‌ها ۱۲ ساعت ناشتا با دسترسی آزاد به آب نگهداری شده و در نهایت فاصله زمانی ساعت ۹ تا ۱۱ صبح با رعایت پروتکل های کمیته اخلاق با داروی بیهوشی کتامین و زایلازین بصورت درون صفاقی بیهوش و آماده نمونه گیری شدند. بعد از خارج کردن خون از قلب، استخوان جمجمه برداشته شده و مغز رت‌ها بلافاصله در میکروتیوب حاوی RNAsShield قرار گرفته و در نیتروژن مایع جهت مطالعات بیان ژن

جدول ۲. توالی پرایمرهای مورد استفاده

نام ژن	توالی	دمای آنیلینگ (C ⁰)
SEMA 4D	F: AAGGGCTCTGCTGTGTGTAT R: TGGGTTGTACATGGCTGGAT	۵۶۷
PLEX B2	F: TATAACTGCAGTGCCACCA R: AATCTCTTCTGTGGGCACGA	۵۳/۷
HPRT (Housekeeping)	F: CATTATGCTGAGGATTTGGAAAGG R: CTTGAGCACACAGAGGGCTACA	۶۰

متغیر وزن و مسافت دویدن بر روی تردمیل جوندگان استفاده شد. به علاوه سطح معنی‌داری در این پژوهش ۵ درصد ($p < 0.05$) در نظر گرفته شد.

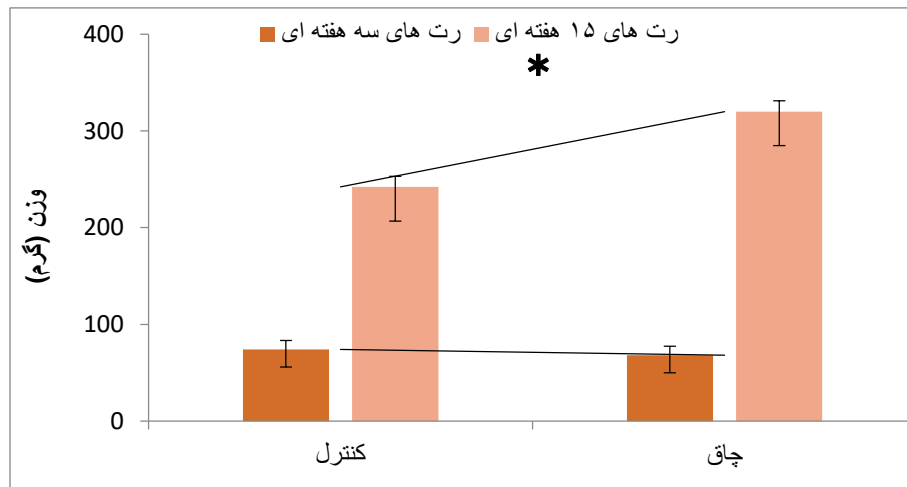
نتایج

مداخله ۱۲ هفته تغذیه پرچرب در مقایسه با گروه کنترل، وزن بدن موش‌های صحرایی را افزایش داد

جهت تجزیه و تحلیل داده‌های به دست آمده در گروه‌ها بعد از تعیین نرمال بودن جامعه توسط آزمون کولموگوروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) و همچنین آزمون برابری واریانس‌ها (لوین) (Leven's Test)، از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-Way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها در

هوازی ($p=0/01$)، این کاهش بسیار قابل ملاحظه بود (شکل ۲). همچنین مقادیر بیان ژن PLEXIN B2 در ۱۲ هفته رژیم پرچرب در موش‌های صحرایی، نسبت به گروه کنترل سالم، افزایش غیرمعنی‌دار داشت ($p=0/652$). با این-حال نتایج نشان داد، در اثر هشت هفته مداخله عصاره‌ای و تمرین هوازی، به جز گروه دریافت کننده استویا به همراه فعالیت هوازی که افزایش چشمگیر حتی فراتر از گروه چاق داشت، موش‌های صحرایی در سایر گروه‌ها در بیان ژن این گیرنده کاهش نشان دادند، و حتی به مقادیر کمتر از گروه کنترل سالم رسیدند (شکل ۲).

($p=0/01$) و حتی در طول مداخلات هشت هفته‌ای عصاره-ای و تمرینات، همچنان نسبت به گروه کنترل بالاتر باقی ماند (شکل ۱). نتایج بیان ژن در Real-time PCR، نشان داد مقادیر بیان ژن SEMA 4D، در نتیجه ۱۲ هفته رژیم پرچرب نسبت به گروه کنترل که رژیم استاندارد دریافت کرده بودند، افزایش معنی‌دار داشت ($p=0/005$). از طرفی در مواجهه با مداخلات هشت هفته‌ای تمرینی و عصاره‌ای، این ژن در تمامی گروه‌ها غیر از گروه دریافت کننده استویا و تمرین هوازی، کاهش چشمگیری یافت، و در گروه‌های دریافت کننده سیر به تنهایی ($p=0/03$)، فعالیت هوازی به-تنهایی ($p=0/03$) و گروه دریافت کننده سیر+فعالیت



شکل ۱. تغییرات وزن در ۱۲ هفته القاء چاقی، * $p<0.05$

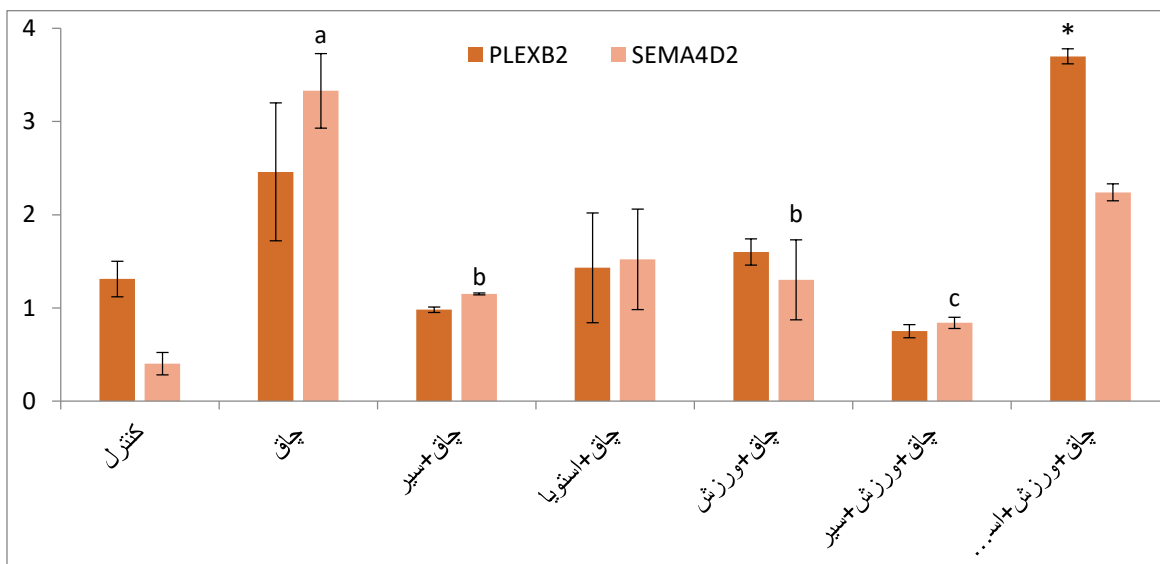
سمافورین 4D نشان دادند، و این کاهش در گروه سیر به-همراه فعالیت هوازی از همه چشمگیرتر بود. به علاوه همانند الگوی سمافورین 4D، پلکسین B2 نسبت به گروه کنترل سالم افزایش ناچیز داشت، و در مداخلات تمرینی و عصاره-ای، گروه دریافت کننده سیر با/بدون فعالیت هوازی حتی مقادیر کمتری از بیان این گیرنده نسبت به گروه کنترل سالم تجربه کردند، و به طور شگفت انگیزی این مقدار در گروه استویا به همراه فعالیت هوازی حتی از مقادیر گروه کنترل چاق نیز فراتر بود.

بحث

هدف از این مطالعه بررسی تاثیر هشت هفته عصاره سیر، استویا همراه با تمرین هوازی، بر بیان ژن های سمافورین 4D و گیرندهی آن پلکسین A2 در موش‌های صحرایی چاق القاء شده با ۱۲ رژیم پر چرب بود، که بیانگر افزایش معنی‌دار وزن رت‌ها در مقایسه با گروه کنترل در این مدت بود. همچنین مقادیر بیان ژن سمافورین 4D نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری داشت، اگرچه پس از هشت هفته مداخله (غیر از گروه استویا به همراه فعالیت هوازی)، تمامی گروه‌ها کاهش معنی‌داری در میزان

جدول ۲. نتایج مقادیر بیان ژن بر اساس میانگین \pm انحراف استاندارد

SEMA 4D	PLEX B2	گروه‌ها
$0/4 \pm 0/12$	$1/31 \pm 0/19$	کنترل
$3/33 \pm 0/4$	$2/46 \pm 0/74$	چاق
$1/15 \pm 0/01$	$0/98 \pm 0/03$	چاق + سیر
$1/52 \pm 0/54$	$1/43 \pm 0/59$	چاق + استویا
$1/3 \pm 0/43$	$1/6 \pm 0/14$	چاق + ورزش
$0/84 \pm 0/06$	$0/75 \pm 0/07$	چاق + ورزش + سیر
$2/24 \pm 0/09$	$3/7 \pm 0/08$	چاق + ورزش + استویا



شکل ۲. مقادیر بیان ژن‌های سماغورین 4D و PLEXB2 به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد، * افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل و چاق + استویا یا (p=0/02)، در مقایسه با گروه چاق + سیر (p=0/01)، در مقایسه با گروه چاق + ورزش (p=0/04)، و در مقایسه با گروه چاق + ورزش + سیر (p=0/006)، a: افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل (p=0/005)، b: کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه چاق (p=0/03)، c: کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه چاق (p=0/01)

ناشی از چاقی در سیستم عصبی مرکزی دارد. التهاب مزمن به عنوان یک عامل خطر مستقل برای چندین بیماری بالینی در نظر گرفته می‌شود. بافت چربی دارای توانایی ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی است، که به عملکرد عروق در

در رابطه با افزایش چشمگیر سماغورین 4D و افزایش کمتر گیرنده‌ی آن یعنی پلکسین B2، در اثر ۱۲ هفته رژیم پرچرب به موش‌های صحرائی نسبت به گروه کنترل باید بیان کرد این افزایش ارتباط مستقیمی با افزایش التهاب‌های

توسط پلاکت‌ها، سلول‌های B فعال، سلول‌های دندریتیک، کلیه، استئوکلاست‌ها و سلول‌های T در حال استراحت بیان می‌شود. هنگامی که این سلول‌ها فعال می‌شوند، SEMA4D به صورت پروتئولیتیکی بریده می‌شود، و یک قطعه ۱۲۰ کیلو دالتون فعال بیولوژیکی با خواص پاراکرین/اتوکراین تولید می‌کند. SEMA4D یک پروتئین پلیوتروپیک است، که با بسیاری از بیماری‌های التهابی/خودایمنی دیگر از جمله مولتیپل اسکلروزیس و استئاتو-هپاتیت غیر الکلی (NASH) نیز مرتبط است. تحت این شرایط به نظر می‌رسد SEMA4D در سطح پروتئین از طریق فعال‌سازی و تمایز سلول‌های T و ارتقای تمایز Th1 (T helper 1) در سطح پروتئین تنظیم می‌شود (۲۸). در واقع نشان داده شده است که سلول‌های T نقش اولیه و حیاتی در چاقی دارند. چاقی با افزایش تجمع سلول‌های T که منبع اصلی SEMA4D هستند همراه است (۲۹). علاوه بر این، پلاریزاسیون Th1 در بافت‌های چربی در طی چاقی ناشی از رژیم غذایی در موش‌ها گزارش شده است. الگوی رایج Th1 سیتوکین‌های ترشح شده ممکن است به عنوان یک مکانیسم احتمالی در بهبود بیماری‌های مرتبط با چاقی، از جمله التهاب درجه پایین، و مقاومت به انسولین در نظر گرفته شود. در واقع، التهاب و چاقی ارتباط نزدیکی با هم دارند، و مکانیسم‌های زیربنایی آن‌ها به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است (۲۸). جالب توجه است که دامنه درون سلولی SEMA4D با فعالیت یک سرین کیناز مرتبط است که فعال شدن آن منجر به مهار سیگنال دهی انسولین می‌شود.

از طرفی، نتایج پژوهش حاضر از اثربخشی عصاره سیر بر کاهش روند التهاب سیستم عصبی مرکزی خبر داد که علاوه بر همسوئی با پژوهش‌های بسیار، نسبت به استویا منفعت بیشتری را نیز نشان داد. جالب توجه است که سیر دارای اثرات ضد اکسیداسیون و ضد التهابی است (۳۰). در رابطه

مسیرهای مختلف آسیب می‌رساند (۲۴). مطالعات نشان دادند که هیپرتروفی سلول‌های چربی تحرک ماکروفاژها را افزایش می‌دهد، و منجر به بیان TNF- α و IL-6 می‌شود، که به نوبه خود فراهمی زیستی اکسید نیتریک و در نتیجه ظرفیت اتساع عروق را کاهش می‌دهد. سطوح کاهش یافته آدیپونکتین باعث جهش ماکروفاژها می‌شود، با این حال، دلالت بر دخالت در تشکیل پلاک‌های آترواسکلروتیک دارد (۲۵). علاوه بر این، غلظت بالاتر رزیستین آزادسازی اندوتلین-1 (ET-1) را افزایش می‌دهد، و باعث تحریک انقباض عروق می‌شود. این مکانیسم‌های مختلف به طور هم افزایی برای تقویت التهاب در رگ عمل می‌کنند. از طرفی، رژیم غذایی بیش از حد و چاقی خود باعث انباشتگی لیپیدها در سلول‌های چربی شده، و باعث ایجاد استرس سلولی و فعال‌سازی c-jun می‌شوند. همچنین با فعال شدن مسیرهای N ترمینال کیناز (JNK) و فاکتور هسته‌ای کاپا B (NFkB)، افزایش سطوح در گردش چندین پروتئین فاز حاد و سیتوکین‌های التهابی گزارش شده است، که بیانگر وضعیت مزمن درجه پایین است، و التهابی که با مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک مرتبط است (۲۶). نشان داده شده است در بیماران تحت عمل جراحی چاقی، این سطوح پس از کاهش وزن کاهش می‌یابد. علاوه بر این، سیستم عصبی مرکزی (CNS) دارای گیرنده‌های آدیپوکین‌ها هستند، و ممکن است از سد مویرگی مغز عبور کنند. بنابراین، پیشنهاد شده است که آدیپوکین‌ها می‌توانند مسیرهای عصبی را هم تنظیم کنند. التهاب و استرس اکسیداتیو، دو فرآیند شناخته شده است، که در تخریب نورون‌های عصبی در دراز مدت موجب اختلالات در عملکرد سیستم عصبی ایفا کنند (۲۷). به علاوه، در زمینه یافته‌های این مقاله، نقش SEMA4D در پاسخ ایمنی با توجه به ارتباط بین التهاب و چاقی امیدوارکننده است. SEMA4D یک گلیکوپروتئین گذرنده ۱۵۰ کیلو دالتونی است، که

به تعدیل مثبت بیویژن میتوکندری، اکسیداسیون اسیدهای چرب، حساسیت به انسولین، عملکرد اندوتلیال و سایر عوامل مرتبط ضروری برای عملکرد ارگانسیم است. به طور مشابه، چندین مطالعه فواید ورزش بدنی را در بهبود التهاب مزمن مرتبط با چاقی نشان داده‌اند (۳۸) و دستورالعمل‌هایی را تأیید می‌کنند که به تجویز در درمان این سندرم کمک می‌کنند. عبد القادر و همکارانش (۳۹) با توجه به روشن کردن نقش ورزش بدنی در التهاب، تأثیر تمرین هوازی انجام شده در دو شدت متفاوت را بر روی نیمرخ التهابی در بیماران چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی کردند. یک گروه ۲۵ نفری سه ماه تمرین هوازی با شدت کم (۵۵٪ - ۶۵٪ حداکثر ضربان قلب، HRMAX) و گروه دیگر ۲۵ نفره تحت تمرینات با شدت متوسط (۶۵٪ - ۷۵٪ HRMAX) قرار گرفتند. در پایان دوره آزمایشی، هر دو روش در کاهش سطوح لپتین، PCR، IL-6 و TNF- α مفید بودند. بیمارانی که تحت استراتژی شدیدتر قرار گرفتند، کاهش بیشتری در پارامترهای تحلیل شده نشان دادند، با این حال، نشان می‌دهد که تمرین شدیدتر منجر به کاهش بیشتر التهاب مزمن در بیماران چاق می‌شود. به این ترتیب، فعالیت شدیدتر قادر است مقادیر بیشتری از این متابولیت‌ها را تولید کند.

در رابطه با اثرات استویا بر روند التهاب، چاقی یک حالت پیش التهابی با التهاب مزمن و با درجه پایین بافت چربی در نظر گرفته می‌شود. اختلال در تنظیم سلول‌های T ایمنی و سلول‌های B و افزایش نشانگرهای التهابی، مانند اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) در افراد چاق به عنوان کمک به ایجاد دیابت شناخته شده است. شواهد اخیر نشان داده است که استویا از حالت پیش التهابی چاقی جلوگیری می‌کند، و بنابراین در برابر ایجاد مقاومت به انسولین محافظت می‌کند (۴۰). مطالعه سال ۲۰۱۲ توسط وانگ و همکاران بررسی کرد که چگونه افزودن

با اثرات ضد چاقی سیر، گزارش شده است که چربی زایی را در شرایط آزمایشگاهی مهار می‌کند. نشان داده شده است که دی آلیل تری سولفید موجود در سیر پروتئین اتصال دهنده CCAAT که افزایش دهنده α (C/EBP) و β و گیرنده فعال شده با تکثیر کننده پراکسی زوم γ (PPAR) را کاهش می‌دهد که منجر به کاهش سنتز اسید چرب و تجمع لیپید در سلول‌های چربی T3-L1^۳ می‌شود (۳۱). این اثرات بازدارنده ترکیبات سیر بر تمایز سلول‌های چربی و تجمع چربی و همچنین بر تولید آدیپوسیتوکین ممکن است مسئول اثرات ضد چاقی سیر باشد. بعلاوه در افراد چاق، غلظت واسطه‌های ضد التهابی کاهش می‌یابد و با BMI همبستگی منفی دارد (۳۲). یکی از آن واسطه‌های ضد التهابی، آدیپونکتین، توسط بافت چربی ترشح می‌شود. ریو و همکاران (۳۳) نشان داد که سطح آدیپونکتین با فنوتیپ بالینی سندرم متابولیک ارتباط منفی دارد. در مطالعه‌ای که توسط گومز-آربلاز و همکاران انجام شد (۳۴)، مکمل سیر باعث بهبود سطح آدیپونکتین در بزرگسالان چاق مبتلا به سندرم متابولیک شد. با این حال، مکانیسمی که توسط آن سیر اثر خود را بر التهاب ناشی از چاقی اعمال می‌کند هنوز مشخص نیست. یک مکانیسم بالقوه ممکن است شامل سولفید هیدروژن (H₂S) باشد، یک پیام رسان دوم که اخیراً کشف شده است که نشان داده شده است از فعال شدن مسیر سیگنالینگ NF-kB جلوگیری می‌کند، که در نتیجه تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی را کاهش می‌دهد (۳۵). ترکیبات ارگانوسولفور موجود در عصاره سیر کهنه شده، به عنوان واسطه‌های H₂S با افزایش تولید درون زا پیشنهاد شده است (۳۶)، که ممکن است باعث سرکوب التهاب ناشی از چاقی شود.

در رابطه با اثربخشی فعالیت هوازی، اخیراً بررسی فیوزا لوسس و همکاران (۳۷) فواید ورزش بدنی را در ارتقای سلامت نشان داد. این مقاله نشان داد که تمرین بدنی قادر

را در بافت چربی تنظیم می‌کند، محققان اثر استویا را بر مسیر NF-kB بررسی کردند. NF-kB یک عامل رونویسی و تنظیم کننده پاسخ‌های ایمنی در همه جا است. به طور معمول در پاسخ به عوامل استرس زا مانند پاتوژن‌های عفونی، آسیب اشعه ماوراء بنفش و رادیکال‌های آزاد فعال می‌شود، در بسیاری از بیماری‌های خود ایمنی و شرایط التهابی از جمله چاقی بیش از حد فعال می‌شود. در مجموع، داده‌های این مطالعه نقش استویا را در کاهش وضعیت التهابی مرتبط با چاقی و مقاومت به انسولین، حداقل تا حدی با کاهش فعالیت مسیر NF-kB نشان می‌دهد (۴۲).

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که القاء چاقی علاوه بر افزایش وزن، موجب افزایش بیان ژن سمافورین 4D و گیرنده پلکسین B2 می‌گردد، و برخلاف مداخله عصاره استویا، عصاره سیر و ترکیب آن با فعالیت هوازی اثرات مفیدی بر کاهش التهاب سیستم عصبی مرکزی ایفا می‌کنند.

تعارض منافع

بدین وسیله اعلام می‌گردد که هیچ‌گونه تعارض منافی برای نویسندگان وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

از همه کسانی که ما را در به ثمر رساندن پژوهش حاضر یاری رساندند کمال تشکر را داریم.

فهرست منابع

1. Polak-Szczybyło E. Low-Grade Inflammation and Role of Anti-Inflammatory Diet in Childhood Obesity. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2023;20(3):1682.
2. Malik MFA, Ye L, Jiang WG. Reduced expression of semaphorin 4D and

استویا به رژیم غذایی از تولید نشان‌گرهای التهابی در موش جلوگیری می‌کند. در این مطالعه، آزمودنی‌ها به مدت چهار ماه با رژیم غذایی معمولی یا پرچرب تغذیه شدند، و در ماه چهارم یا ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استویوزید یا یک ناقل کنترل به رژیم غذایی آن‌ها اضافه شد. به دنبال این، سطوح mRNA سیتوکین‌های التهابی $TNF-\alpha$ ، IL-6، IL-10، $MIP-1\alpha$ ، KC، CD11b و CD14 یافت شده در بافت چربی توسط PCR ترانس کریپتاز معکوس کمی اندازه‌گیری شد. محققان دریافتند که پس از سه ماه، موش‌هایی که با رژیم غذایی پرچرب تغذیه شده‌اند، در مقایسه با موش‌هایی که از رژیم غذایی معمولی تغذیه شده‌اند، به طور قابل توجهی سطوح نشانگرهای التهابی را در بافت چربی خود افزایش داده‌اند، که نشان می‌دهد حالت پیش‌التهابی چاقی به دست آمده است. با استفاده از رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس در برابر نشانگرهای ماکروفاژی - $F4/80$ ، CD11b و $MIP-1\alpha$ ، آن‌ها همچنین متوجه نفوذ قابل توجه ماکروفاژ در بافت چربی موش‌هایی شدند که از رژیم غذایی پرچرب تغذیه می‌کردند، در مقایسه با آن‌هایی که از رژیم غذایی معمولی تغذیه می‌شدند. با افزودن استویا روزانه به رژیم غذایی پرچرب در ماه چهارم، سطح همه نشان‌گرهای التهابی در مقایسه با افزودن ناقل کنترل به طور قابل توجهی کاهش یافت (۴۱). برای تعیین مکانیسمی که توسط آن استویا سطوح سیتوکین‌های التهابی

plexin-B in breast cancer is associated with poorer prognosis and the potential linkage with oestrogen receptor. Oncology Reports. 2015;34(2):1049-57.

3. Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Hori H, Tatsumi M, Ishikawa M, et al. Possible association of the semaphorin 3D gene (SEMA3D) with schizophrenia.

Journal of psychiatric research. 2011;45(1):47-53.

4. Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, Bito H, Kodama T, Friedel RH, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. *Nature medicine*. 2011;17(11):1473-80.

5. Ch'ng ES, Kumanogoh A. Roles of Sema4D and Plexin-B1 in tumor progression. *Molecular cancer*. 2010;9(1):1-9.

6. Gabrovska P, Smith R, Tiang T, Weinstein S, Haupt L, Griffiths L. Semaphorin-plexin signalling genes associated with human breast tumourigenesis. *Gene*. 2011;489(2):63-9.

7. Lu Q, Zhu L. The role of semaphorins in metabolic disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(16):5641.

8. Zhao H, He Z, Yun H, Wang R, Liu C. A Meta-Analysis of the Effects of Different Exercise Modes on Inflammatory Response in the Elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(16):10451.

9. Schulz JM, Birmingham TB, Atkinson HF, Woehrle E, Primeau CA, Lukacs MJ, et al. Are we missing the target? Are we aiming too low? What are the aerobic exercise prescriptions and their effects on markers of cardiovascular health and systemic inflammation in patients with knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*. 2020;54(13):771-5.

10. Morze J, Rucker G, Danielewicz A, Przybyłowicz K, Neuenschwander M, Schlesinger S, et al. Impact of different training modalities on anthropometric

outcomes in patients with obesity: A systematic review and network meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2021;22(7):e13218.

11. Mofrad MD, Rahmani J, Varkaneh HK, Teymouri A, Mousavi SM. The effects of garlic supplementation on weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Vitam Nutr Res*. 2019;1:13.

12. Mirzavandi F, Mollahosseini M, Salehi-Abargouei A, Mozaffari-Khosravi H. Effects of garlic supplementation on serum inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(5):1153-61.

13. Gauer JS, Ajjan RA, Ariëns RA. Platelet-Neutrophil Interaction and Thromboinflammation in Diabetes: Considerations for Novel Therapeutic Approaches. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(20):e027071.

14. Rojas E, Bermúdez V, Motlaghzadeh Y, Mathew J, Fidilio E, Faria J, et al. Stevia rebaudiana Bertoni and its effects in human disease: emphasizing its role in inflammation, atherosclerosis and metabolic syndrome. *Current nutrition reports*. 2018;7(3):161-70.

15. Chowdhury AI, Rahanur Alam M, Raihan MM, Rahman T, Islam S, Halima O. Effect of stevia leaves (*Stevia rebaudiana* Bertoni) on diabetes: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Food Science & Nutrition*. 2022.

16. Kassi E, Landis G, Pavlaki A, Lambrou G, Mantzou A, Androulakis I, et

al., editors. Long-term effects of Stevia rebaudiana on glucose and lipid profile, adipocytokines, markers of inflammation and oxidation status in patients with metabolic syndrome. *Endocrine Abstracts*; 2016: Bioscientifica.

17. Giles ED, Jackman MR, MacLean PS. Modeling diet-induced obesity with obesity-prone rats: implications for studies in females. *Frontiers in Nutrition*. 2016;3:50.

18. Soares TS, Andreolla AP, Miranda CA, Klöppel E, Rodrigues LS, Moraes-Souza RQ, et al. Effect of the induction of transgenerational obesity on maternal-fetal parameters. *Systems biology in reproductive medicine*. 2018;64(1):51-9.

19. Choi DH, Kwon IS, Koo JH, Jang YC, Kang EB, Byun JE, et al. The effect of treadmill exercise on inflammatory responses in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*. 2014;18(2):225.

20. Liu M, Xie S, Liu W, Li J, Li C, Huang W, et al. Mechanism of SEMA3G knockdown-mediated attenuation of high-fat diet-induced obesity. *Journal of Endocrinology*. 2020;244(1):223-36.

21. Eidi A, Eidi M, Oryan S, Esmaili A. Effect of garlic (*Allium sativum*) extract on levels of urea and uric acid in normal and streptozotocin-diabetic rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2004;3(2):52-.

22. Ajagannavar SL, Shamarao S, Battur H, Tikare S, Al-Kheraif AA, Al Sayed MSAE. Effect of aqueous and alcoholic Stevia (*Stevia rebaudiana*) extracts against *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus* in comparison to

chlorhexidine: An in vitro study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2014;4(Suppl 2):S116.

23. Saunders NA, Lee MA. Real-time PCR: advanced technologies and applications: Horizon Scientific Press; 2013.

24. Walker RE, Harvatine KJ, Ross AC, Wagner EA, Riddle SW, Gernand AD, et al. Fatty acid transfer from blood to milk is disrupted in mothers with low milk production, obesity, and inflammation. *The Journal of Nutrition*. 2022;152(12):2716-26.

25. Karczewski J, Śledzińska E, Batur A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *European cytokine network*. 2018;29(3):83-94.

26. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers*. 2023;15(2):485.

27. Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, inflammation, and cancer. *Annu Rev Pathol*. 2016;11(1):421-49.

28. Chen G, Doumatey AP, Zhou J, Lei L, Bentley AR, Tekola-Ayele F, et al. Genome-wide analysis identifies an african-specific variant in SEMA4D associated with body mass index. *Obesity*. 2017;25(4):794-800.

29. Chapoval SP. Neuroimmune semaphorins as costimulatory molecules and beyond. *Molecular Medicine*. 2018;24(1):1-20.

30. Mumtaz S, Ali S, Khan R, Shakir HA, Tahir HM, Mumtaz S, et al. Therapeutic role of garlic and vitamins C

and E against toxicity induced by lead on various organs. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27(9):8953-64.

31. Kagawa Y, Ozaki-Masuzawa Y, Hosono T, Seki T. Garlic oil suppresses high-fat diet induced obesity in rats through the upregulation of UCP-1 and the enhancement of energy expenditure. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;19(2):1536-40.

32. Xu C, Mathews AE, Rodrigues C, Eudy BJ, Rowe CA, O'Donoghue A, et al. Aged garlic extract supplementation modifies inflammation and immunity of adults with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2018;24:148-55.

33. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibasaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation journal*. 2004;68(11):975-81.

34. Gómez-Arbeláez D, Lahera V, Oubiña P, Valero-Muñoz M, De las Heras N, Rodríguez Y, et al. Aged garlic extract improves adiponectin levels in subjects with metabolic syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study. *Mediators of inflammation*. 2013;2013.

35. Ha C, Tian S, Sun K, Wang D, Lv J, Wang Y. Hydrogen sulfide attenuates IL-1 β -induced inflammatory signaling and dysfunction of osteoarthritic chondrocytes. *International Journal of Molecular Medicine*. 2015;35(6):1657-66.

36. Gu X, Zhu YZ. Therapeutic applications of organosulfur compounds as

novel hydrogen sulfide donors and/or mediators. *Expert review of clinical pharmacology*. 2011;4(1):123-33.

37. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology*. 2013.

38. Sang H, Yao S, Zhang L, Li X, Yang N, Zhao J, et al. Walk-run training improves the anti-inflammation properties of high-density lipoprotein in patients with metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(3):870-9.

39. Abd El-Kader S, Gari A, El-Den AS. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *African Health Sciences*. 2013;13(4):857-63.

40. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Current opinion in pharmacology*. 2017;37:35-40.

41. Wang Z, Xue L, Guo C, Han B, Pan C, Zhao S, et al. Stevioside ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and adipose tissue inflammation by downregulating the NF- κ B pathway. *Biochemical and biophysical research communications*. 2012;417(4):1280-5.

42. Ray J, Kumar S, Laor D, Shereen N, Nwamaghinna F, Thomson A, et al. Effects of *Stevia rebaudiana* on glucose homeostasis, blood pressure and inflammation: a critical review of past and current research evidence. *International journal of clinical research & trials*. 2020;5.



Induction of obesity, garlic and stevia extract along with aerobic activity, on the expression of semaphorin4D gene and plexinB2 receptor in male rats

Maliheh Ardakanizadeh¹, Sayed Javad Ziaolhagh²

1-Assistant professor of sport sciences, Faculty of human sciences, Damghan university, Damghan, Iran.
Corresponding Author : maliheh_ardakani@yahoo.com

2-Assistant professor of sport sciences, Islamic Azad university, Shahrood branch, Shahrood, Iran.

Received:2023.05.12

Accepted: 2023.09.28

Abstract

Background and aim: Garlic fruit, stevia leaves and aerobic activity have been expressed as an anti-inflammatory, considering the relationship between semaphorin genes and its receptors with inflammation of the central nervous system, the aim of this study is the effect of 12 weeks of extract garlic, stevia and aerobic activity on the expression of semaphorin4D and plexinB2 genes in the hippocampus of obese rats.

Materials & Methods: The number of 35 obese male rats (Lee's index) randomly divided into 7 groups (n=5); healthy control, obese, obese+garlic, obese+stevia, obese+aerobic, obese+garlic+aerobic, and obese+stevia+aerobic. Aerobic exercises consisted of 30 min/days, five days/weeks, and garlic and stevia extract with a concentration of 250 mg/kg was added to the water consumed daily. In order to study the expression of semaphorin-4D gene and its receptor called plexinB2, brain tissue was sent to the laboratory by real-time PCR method. One-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used to determine the difference between groups ($p \leq 0.05$).

Results: The expression levels of semaphorin4D gene in the obese group increased significantly compared to the healthy control group, and all groups showed a significant decrease in the amount of this gene, except for the obese+aerobic+stevia group. The values of plexinB2 in the obese+aerobic+stevia group exceeded the values of the obese control group, and unlike stevia extract, in the garlic groups with/without aerobic activity experienced lower values than the healthy and obese control group ($p < 0.05$).

Conclusion: It seems that induction of obesity increases the expression of semaphorin4D gene and plexin-B2 receptor, and unlike stevia extract, garlic extract and its combination with aerobic activity have beneficial effects on reducing central nervous system inflammation.

Key words: Obesity, garlic extract, stevia extract, semaphorin4D, plexinB2.