



## تأثیر یک دوره تمرین هوازی و مکمل سیر بر بیان شاخص‌های متابولیک بافت قلب در موش‌های چاق

هدا تابع: گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، امل، ایران  
**آسیبه عباسی دلویی:** گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، امل، ایران (\* نویسنده مسئول) [abbasi.dalooi@gmail.com](mailto:abbasi.dalooi@gmail.com)  
**سید جواد ضیاءالحق:** گروه فیزیولوژی ورزشی واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران  
**علیرضا براری:** گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، امل، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

چاقی،  
تمرین،  
سیر،  
متابولیسم بافت قلب،  
موش‌های صحرایی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۲/۱۸

تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۰۵/۱۶

**زمینه و هدف:** چاقی حتی در صورت عدم وجود بیماری‌های قلبی، با اختلال عملکرد متابولیسم میوکارد مرتبط است. مداخلات رژیم غذایی و سبک زندگی می‌توانند به طور قابل توجهی خطرات بیماری‌های مزمن متابولیک را کاهش دهند. هدف از این تحقیق، تعیین تأثیر یک دوره تمرین هوازی و مکمل سیر بر بیان شاخص‌های متابولیک بافت قلب در موش‌های چاق بود.

**روش کار:** در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر رت نر (۵ سر رت سالم بالغ و ۳۰ سر رت نر بالغ چاق نژاد ویستار) به‌طور تصادفی در پنج گروه کنترل (سالم)، چاق، چاق-سیر، چاق-تمرین هوازی و چاق-سیر-تمرین هوازی قرار گرفتند. تمرین هوازی روی تردمیل، ۵ روز در هفته به مدت هشت هفته اجرا شد. پس از بیهوشی، کالبد شکافی انجام و بافت قلب برداشته شد. بیان ژن‌های PI3K و PTEN در بافت قلب به روش Real Time PCR اندازه‌گیری شد. داده‌ها به روش t همبسته، تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری  $P < 0/05$  تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد mRNA PI3K بافت قلب در گروه‌های چاق-سیر، چاق-تمرین و چاق-تمرین-سیر نسبت به گروه کنترل چاق به طور معنی‌داری بیشتر بود ( $P=0/001$ ). همچنین mRNA PTEN بافت قلب در گروه‌های چاق-سیر، چاق-تمرین و چاق-تمرین-سیر نسبت به گروه کنترل چاق به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P=0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد مداخله تمرین هوازی و مکمل سیر می‌تواند به بهبود بیان ژن شاخص‌های متابولیک بافت قلب در چاقی کمک کند.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Tabe H, Abbassi Dalooi A, Ziaolhagh SJ, Barari AR. The effect of aerobic training and garlic supplementation on expression of metabolic markers in heart tissue of obese rats. Razi J Med Sci. 2021;28(5):80-89.

\*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

## The effect of aerobic training and garlic supplementation on expression of metabolic markers in heart tissue of obese rats

**Hoda Tabe:** Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

**Asieh Abbassi Dalooi:** Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran (\* Corresponding author) [abbasi.dalooi@gmail.com](mailto:abbasi.dalooi@gmail.com)

**Seyed Javad Ziaolhagh:** Department of Exercise Physiology, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

**Ali Reza Barari:** Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

### Abstract

**Background & Aims:** Obesity is recognized as a modern global epidemic disease (2). Clinical and epidemiological evidence suggests that obesity is associated with a wide variety of cardiovascular diseases (CVDs), including coronary heart disease, heart failure, hypertension, atrial fibrillation, ventricular arrhythmias, and sudden cardiac death. Obesity can increase CVD mortality (3-5).

Phosphoinositide-3 kinase (PI3K) is a family of lipids and protein kinases that are transmitted in intracellular signals and are involved in regulating a wide variety of biological processes including cellular metabolic control and cell proliferation and survival (8). PI3K activation in response to increased myocardial contractility regulates glucose metabolism and oxidation of myocardial fatty acids (10). Also, Tensin homologue (PTEN) is a dual-function lipid and phosphoinositide phosphatase that negatively regulates insulin signaling via the PI3K pathway (11). Evidence shows that exercise reduces the risk of metabolic disease by activating metabolic changes in various tissues of the body (14). An increase in PI3kinase following aerobic exercise has been reported in animal specimens (15, 16). Decreased gene expression as well as PTEN protein in the left ventricular muscle of Wistar rats after eight weeks of swimming training (17) and no significant change in prostate gland PTEN gene expression in male rats after six weeks of continuous training (18). On the other hand, administration of antioxidants can improve heart damage and improve insulin resistance in adipose tissue of obese subjects (19). Meanwhile, garlic with the scientific name of *Allium Sativum* has long been used as a food flavoring and also its useful properties as a medicine in herbal medicine in the treatment of various diseases have been proven (20). Improvement of diet-induced pathological changes in rat heart tissue following garlic consumption has been reported (22).

Considering the potential benefits of garlic and regular exercise in reducing obesity and the potentially beneficial consequences of their interactive effect on heart tissue metabolism, the aim of this study was to evaluate the effect of aerobic training and garlic supplementation on expression of metabolic markers in heart tissue of obese rats.

**Methods:** This is an experimental study. 25 male rats (5 healthy adult rats and 20 adults obese male Wistar rats) were randomly divided into five groups: control (healthy), obese, obese-garlic, obese-aerobic training and obese-garlic. 5 healthy adult rats and 20 obese adult male rats exposed to the cycle of dark light (12 hours

### Keywords

Obesity,  
Exercise,  
Garlic,  
Metabolism of heart  
tissue,  
Rats

Received: 08/05/2021

Published: 07/08/2021

of light and 12 hours of darkness), humidity of  $65\pm 5\%$  and temperature of  $25\pm 2^\circ\text{C}$ , with free access to water and high-fat food, underwent a high-fat diet. Containing 50% fat (derived from soybean oil), 30% carbohydrate and 20% protein, they weighed 319 g to be considered obese according to the Lee index (23). Aerobic exercise was performed on treadmill, 5 days week for eight weeks (24). After anesthesia, an autopsy was performed and heart tissue was removed. gene expression of PI3K and PTEN in heart tissue were measured using Real Time PCR. Data were analyzed by t-test, One-way ANOVA and post hoc Tukey at the  $P<0.05$ .

**Results:** The results showed that PI3K mRNA of heart tissue was significantly higher in the obese-garlic, obese-exercise and obese-exercise-garlic groups than the obese control group ( $P=0.001$ ). Also, PTEN mRNA of heart tissue was significantly lower in obese-garlic, obese-exercise and obese-exercise-garlic groups than the obese control group ( $P=0.001$ ) (fig. 1-2).

**Conclusion:** The findings of the present study show that after the intervention, PI3K mRNA of heart tissue was significantly higher and PTEN mRNA of heart tissue was significantly lower in the obese-garlic, obese-exercise and obese-exercise-garlic. The findings of this study were consistent with the results of Previous research (15-17). Regarding the mechanisms affecting PI3K changes, it has been reported that high expression of IGF-1 or IGF receptors activates PI3K ( $p110\alpha$ ) and induces physiological hypertrophy of the heart (28). Therefore, in our study, aerobic exercise may have altered PI3K levels by affecting IGF-1 levels. Tensin homolog (PTEN) negatively regulates insulin signaling via the PI3K pathway (11). A study has shown that the expression and enzymatic activity of PTEN are strongly regulated at the levels of transcription, translation and protein / protein interaction (30). The PTEN gene can be upregulated by primary growth-regulated transcription factor-1, PPAR $\gamma$ , P53, and transcription-activating factor-2, while beta-transforming growth factor (TGF), nuclear factor-kappa b, and Jun Can set it negatively. Nuclear factor kappa B (NFkB), transcription factor subunit AP-1 c-Jun and CBF-1 (binding factor regulator C-promoter-1) bind to PTEN promoter to regulate its transcription (31). Exercise in the present study may have altered the gene expression of PTEN in the heart tissue of obese rats by influencing the above factors. also, Regular exercise has been reported to reduce oxidative stress levels, which in turn can reduce PTEN expression levels (18). The mechanism of improvement of metabolic processes following the consumption of garlic has been investigated. Animal studies have shown that dietary supplementation with garlic reduces the activity of lipogenic and cholestrogenic enzymes including malic enzyme, fatty acid synthetase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and 3-hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase (34). In the present study, garlic supplementation had significant effect on the expression of PI3K and PTEN genes in the heart tissue of obese rats after the intervention period. Garlic extract has been reported to improve oxidative stress and reduce heart failure in a dose-dependent manner (35). According to the findings of the present study, it is possible that aerobic exercise and garlic supplementation intervention can help improve gene expression of cardiac tissue metabolic markers in obesity. There were limitations in the present study, including the lack of measurement of factors affecting cardiac tissue metabolic indices such as IGF-1 and PPAR $\gamma$ , P53 and TGF, and NF- $\kappa$ B.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Tabe H, Abbassi Dalooi A, Ziaolhagh SJ, Barari AR. The effect of aerobic training and garlic supplementation on expression of metabolic markers in heart tissue of obese rats. *Razi J Med Sci.* 2021;28(5):80-89.

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

## مقدمه

بر اساس برآورد سازمان بهداشت جهانی (WHO) بیش از نیمی از جمعیت بزرگسالان در جهان دارای اضافه وزن یا چاقی هستند. در بسیاری از مناطق جهان، شیوع چاقی به سرعت در حال افزایش است و اگر روندهای فعلی ادامه داشته باشد این میزان در سطح جهانی شامل ۱۸ درصد از مردان و ۲۱ درصد زنان تا سال ۲۰۲۵ خواهد بود و بار سنگینی بر جوامع و سیستم‌های مراقبت بهداشتی می‌گذارد (۱). چاقی به عنوان یک بیماری اپیدمی مدرن جهانی شناخته شده است (۲). شواهد بالینی و اپیدمیولوژیک حاکی از ارتباط چاقی با انواع گسترده بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) از جمله بیماری کرونر قلبی، نارسایی قلبی، فشار خون بالا، فیبریلاسیون دهلیزی، آریتمی‌های بطنی و مرگ ناگهانی قلبی می‌باشد. چاقی می‌تواند میزان مرگ و میر ناشی از CVD را افزایش دهد (۳-۵). اخیراً نشان داده شده است که چاقی حتی در صورت عدم وجود بیماری‌های قلبی، با اختلال عملکرد متابولیسم میوکارد مرتبط است (۶). مشخص شده است که اکثر افراد چاق در معرض خطر مقاومت به انسولین، دیابت و فشار خون بالا قرار دارند که این پیامدها بر متابولیسم انرژی قلب به طور مستقل تأثیر می‌گذارند (۷). فسفوانیزوتید-۳ کیناز (PI3K) خانواده‌ای از لیپیدها و پروتئین کینازها هستند که در سیگنال‌های درون‌سلولی منتقل می‌شوند و در تنظیم انواع گسترده‌ای از فرآیندهای بیولوژیکی از جمله کنترل متابولیک سلول و تکثیر و بقا سلولی نقش دارند (۸). در دستگاه قلبی عروقی، بر نقش PI3K در سلامت و بیماری تأکید ویژه شده است (۹). همچنین این ژن نقش مهمی در متابولیسم میوکارد دارد. فعال‌سازی PI3K در پاسخ به افزایش انقباض میوکارد، متابولیسم گلوکز مصرفی و اکسیداسیون اسیدهای چرب میوکارد را تنظیم می‌کند (۱۰). همولوگ تنسین (PTEN) نیز یک لیپید و فسفوانیزوتید فسفاتاز با عملکرد دوگانه است که سیگنال دهی انسولین را از طریق مسیر PI3K تنظیم منفی می‌کند (۱۱). PTEN دارای وزن مولکولی ۴۰-۵۰ کیلو دالتون است روی بازوی بلند کروموزوم ۱۰ (q23) قرار دارد و دارای نواحی متعدد فسفوریلاسیون است. PTEN به طور گسترده‌ای در

بسیاری از سلول‌ها از جمله قلب، سلول‌های VSMC و سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود (۱۲). با توجه به نقش PTEN در رشد و متابولیسم سلول، فرض شده است که افرادی که فاقد PTEN هستند به انسولین حساس هستند (۱۳).

شواهد نشان می‌دهد که ورزش با فعال کردن تغییرات متابولیکی در بافت‌های مختلف بدن، خطر بیماری متابولیک را کاهش می‌دهد (۱۴). افزایش PI3kinase متعاقب تمرینات هوازی در نمونه‌های حیوانی گزارش شده است (۱۵،۱۶). همچنین کاهش بیان ژن و پروتئین PTEN در عضله بطن چپ موش‌های ویستار پس از هشت هفته تمرین شنا (۱۷) و عدم تغییر معنی دار بیان ژن PTEN غده پروستات موش‌های نر پس از شش هفته تمرینات تداومی (۱۸) گزارش شده است. از طرفی، تجویز آنتی‌اکسیدان‌ها قادر به بهبود آسیب قلبی و بهبود مقاومت به انسولین در بافت چربی نمونه‌های چاق می‌باشد (۱۹). در این میان سیر با نام علمی *Allium Sativum* از قدیم به عنوان طعم دهنده غذا استفاده شده و همچنین خواص مفید آن به عنوان دارو در طب گیاهی در درمان انواع مختلف بیماری‌ها به اثبات رسیده است (۲۰). سیر به دلیل دارا بودن فیتوکمیکال‌ها می‌تواند در درمان بیماری قلبی عروقی مفید باشد (۲۱). همچنین بهبود تغییرات پاتولوژیکی ناشی از رژیم غذایی در بافت قلبی موش‌ها به دنبال مصرف سیر گزارش شده است (۲۲).

با توجه به افزایش روزافزون چاقی و ارتباط آن با نارسایی قلبی و مرگ و میر ناشی از آن، درک تغییرات شاخص‌های متابولیک میوکارد ناشی از چاقی متعاقب فعالیت ورزشی و مصرف مکمل‌های گیاهی از اهمیت زیادی برخوردار است و ممکن است گزینه‌های بیشتری برای درمان یا جلوگیری از اختلال عملکرد قلب فراهم نماید؛ بنابراین با توجه به مزایای بالقوه سیر و تمرینات منظم بدنی در کاهش چاقی و پیامدهای احتمال مفید اثر تعاملی آن‌ها بر متابولیسم بافت قلب، تحقیق حاضر قصد دارد به بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی و مکمل سیر بر بیان شاخص‌های متابولیک بافت قلب موش‌های چاق بپردازد.

## روش کار

پژوهش حاضر، یک مطالعه تجربی می‌باشد و طرح تحقیق از نوع پس‌آزمون با گروه کنترل است. در این مطالعه، تعداد ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار از دانشگاه آزاد اسلامی شاهرود به عنوان نمونه انتخاب و به مرکز پژوهش منتقل شدند. ۵ سر رت سالم بالغ و ۲۰ سر رت نر بالغ چاق نژاد که تحت چرخه روشنایی تاریکی (۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی)، رطوبت  $65 \pm 5$  درصد و درجه حرارت  $25 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند و دسترسی آزاد به آب و غذای پرچرب داشتند، تحت رژیم غذایی پرچرب حاوی ۵۰ درصد چربی (مشتمل شده از روغن سویا) ۳۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین قرار گرفتند تا به وزن ۳۱۹ گرم رسیدند تا بر اساس شاخص لی چاق محسوب شوند (۲۳). سپس به مدت یک هفته قرنطینه شدند و پس از آن به صورت تصادفی ساده بر اساس وزن در ۵ گروه کنترل (سالم)، چاق، چاق-سیر، چاق-تمرین هوازی و چاق-سیر-تمرین هوازی قرار گرفتند. گروه‌های تمرینی ۸ هفته (۵ روز در هفته) تمرین منتخب هوازی را اجرا کردند. گروه‌های کنترل به مدت ۸ هفته در قفس نگهداری شده و در هیچ تمرینی شرکت داده نشدند. رت‌ها هم‌زمان تحت مکمل دهی عصاره سیر در خلال رژیم غذایی (۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) قرار گرفتند (دوز مصرفی سیر با توجه با مطالعات قبلی تجویز گردید). در این تحقیق اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگهداری مناسب و عدم اجبار در تمرینات مدنظر قرار گرفت. همه آزمایشات بر اساس خط‌مشی‌های قرارداد هلسینکی اجرا شد.

رت‌ها با رعایت اصل اضافه بار، پنج روز در هفته (به مدت ۸ هفته) دویدند. پروتکل نیز شامل: پنج روز

آشناسازی حیوان با محیط و دستگاه نوارگردان است که به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۵ متر در دقیقه و شیب صفر درصد انجام شد. هر جلسه تمرین نیز ابتدا با سرعت ۱۰ متر در دقیقه شروع شده و هر دو دقیقه، سه متر در دقیقه بر سرعت آن اضافه شد. علاوه بر این، سرعت دستگاه در مدت سه دقیقه به منظور سردکردن حیوان به آرامی کاهش یافت (جدول ۱) (۲۴).

**مراحل نمونه‌گیری و اندازه‌گیری تغییرات بیان ژن‌ها در بافت قلب:** ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه با تزریق درون صفاقی کتامین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. سپس بافت قلب رت‌ها نمونه برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNA later™ با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور گردیده و جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد. اندازه‌گیری بیان ژن‌های فاکتورهای مورد نظر از بافت قلب به‌وسیله تکنیک Real time-PCR سنجش و پس از کمی‌سازی مقادیر بیان ژن با استفاده از فرمول  $2^{-\Delta\Delta ct}$  تجزیه و تحلیل شد. واکنش PCR با استفاده از PCR master mix (Applied Biosystems) و SYBR Green در دستگاه ABI Step One (Applied Biosystems, Sequence Detection Systems, Foster City, CA) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت.

**تجزیه و تحلیل آماری:** برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. بعد از این که طبیعی بودن توزیع داده‌ها مشخص گردید، جهت بررسی مقایسه میانگین تغییرات سطح بیان ژن گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری در

جدول ۱- پروتکل تمرین هوازی

شدت	زمان	درجه	تکرار (روز در هفته)
۸ متر در دقیقه	۵ دقیقه	۰	۵
۱۱ متر در دقیقه	۵ دقیقه		
۱۵ متر در دقیقه	۲۰ دقیقه		
۸ متر در دقیقه	۱۰ دقیقه		

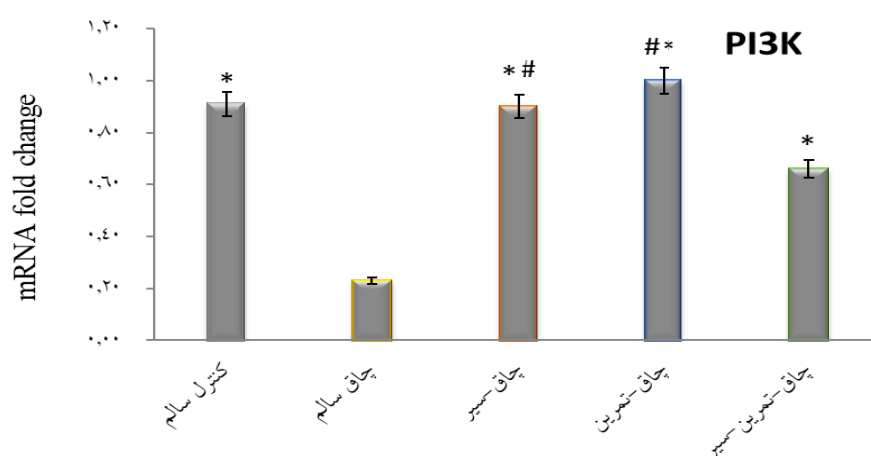
چاق نسبت به گروه کنترل سالم به طور معنی داری کمتر بود ( $P=0/001$ ). میزان mRNA PI3K بافت قلب در گروه‌های چاق-سیر، چاق-تمرین و چاق-تمرین-سیر نسبت به گروه کنترل چاق به طور معنی داری بیشتر بود ( $P=0/001$ ). همچنین میزان mRNA PI3K بافت قلب در گروه‌های چاق-سیر ( $P=0/050$ ) و چاق-تمرین ( $P=0/003$ ) نسبت به گروه چاق-تمرین-سیر به طور معنی داری بیشتر بود (شکل ۱).

همچنین تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین

همه موارد  $p \leq 0/05$  در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با نرم‌افزارهای SPSS با نسخه ۲۵ به اجرا درآمد.

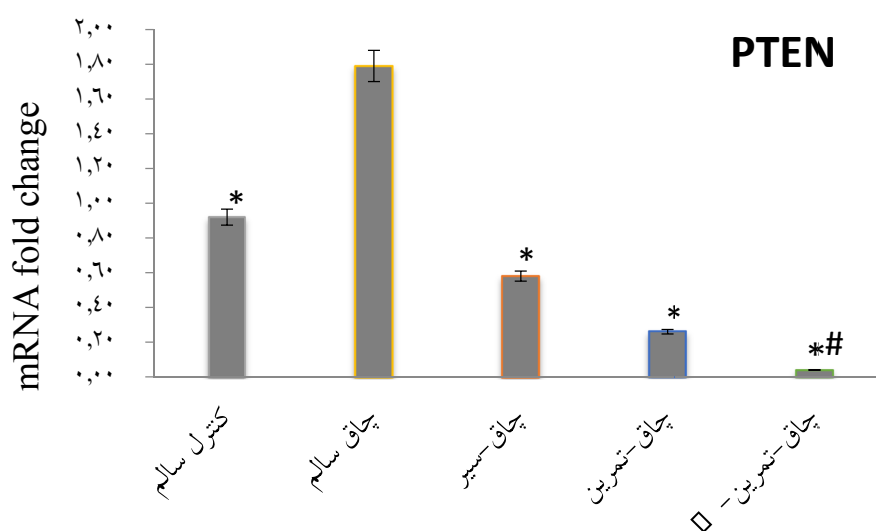
### یافته‌ها

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین میانگین mRNA PI3K بافت قلب موش‌های چاق در گروه‌های مختلف تحقیق، تفاوت معنی داری وجود داشت ( $P=0/001$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان mRNA PI3K بافت قلب موش‌های گروه کنترل



\* تفاوت معنی دار با گروه کنترل چاق، # تفاوت معنی دار با گروه چاق-تمرین-سیر ( $P \leq 0/05$ ).

شکل ۱- تغییرات mRNA PI3K بافت قلب موش‌های چاق



\* تفاوت معنی دار با گروه کنترل چاق، # تفاوت معنی دار با گروه چاق-سیر ( $P \leq 0/05$ ).

شکل ۲- تغییرات mRNA PTEN بافت قلب موش‌های چاق



شش هفته تمرینات تداومی متعاقب تمرین همخوان نمی‌باشد (۱۸). به نظر می‌رسد پاسخ شاخص‌های متابولیک بافت‌های مختلف در پاسخ به نوع تمرین و بافت مورد نظر تفاوت دارد. ورزش منظم به طور قابل توجهی خطر بیماری‌های مزمن متابولیک را کاهش می‌دهد. سازگاری‌های متابولیکی بافت قلب ناشی از فعالیت ورزشی در مطالعات قبلی گزارش شده است (۲۵، ۲۶). ورزش تنظیم‌کننده قوی متابولیسم و یک عامل محافظتی قدرتمند در برابر بیماری‌های متابولیک است و این احتمالاً به این دلیل است که عملکرد متابولیک را در اندام‌های مختلف بهبود می‌بخشد (۱۴). PI3K نقش مهمی در تنظیم متابولیسم قلب دارد. هنگامی که گیرنده‌های انسولین فعال می‌شوند، سوبسترای گیرنده انسولین (IRS) را فسفوریله می‌کنند سپس به پروتئین PI3K متصل می‌شوند و باعث فعال شدن PKC، Akt و مولکول سیگنال پایین دستی AS160 می‌شود. این عمل باعث جابجایی ناقل گلوکز نوع ۴ (GLUT4) می‌شود و به سلول‌های عضلانی اجازه می‌دهد تا گلوکز بیشتری جذب کنند از این رو متابولیسم گلوکز را تنظیم می‌کند؛ بنابراین، تغییرات در مسیر سیگنالینگ PI3K-Akt ارتباط نزدیک با مقاومت به انسولین (IR)، دیابت و بیماری‌های متابولیکی دارد (۲۷). در خصوص مکانیسم‌های مؤثر بر تغییرات PI3K گزارش شده که بیان بالای گیرنده‌های IGF-1 یا IGF (p110 $\alpha$ )، PI3K را فعال می‌کند و هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب را القا می‌کند (۲۸). بنابراین احتمالاً در مطالعه ما تمرین هوازی از طریق تأثیر بر میزان IGF-1 منجر به تغییر مقادیر PI3K شده است. در تحقیق حاضر میزان IGF-1 اندازه‌گیری نشد که از محدودیت‌های این تحقیق به شمار می‌رود. همچنین مطالعات نشان می‌دهد که PTEN به عنوان تنظیم‌کننده اصلی منفی سیگنالینگ PI3K / AKT، یافت می‌شود که نقش مهمی در متابولیسم لیپید و گلوکز و تنظیم عملکردهای میتوکندری دارد. مسیر انسولین PI3K / که توسط PTEN تنظیم می‌شود برای کنترل متابولیسم در پاسخ به در دسترس بودن مواد مغذی استفاده می‌شود (۲۹). همولوگ تنسین (PTEN) سیگنال دهی انسولین را از طریق مسیر PI3K تنظیم منفی می‌کند (۱۱). در مطالعه ای نشان

میانگین mRNA PTEN بافت قلب موش‌های چاق در گروه‌های مختلف تحقیق، تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $P=0/001$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان mRNA PTEN بافت قلب موش‌های گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری بیشتر بود ( $P=0/001$ ). میزان mRNA PTEN بافت قلب در گروه‌های چاق-سیر، چاق-تمرین و چاق-تمرین-سیر نسبت به گروه کنترل چاق به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P=0/001$ ). همچنین میزان mRNA PTEN بافت قلب در گروه چاق-تمرین-سیر نسبت به گروه چاق-سیر ( $P=0/050$ ) به طور معنی‌داری کمتر بود (شکل ۲).

### بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد میزان mRNA PI3K بافت قلب موش‌های گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری کمتر بود همچنین میزان mRNA PTEN بافت قلب موش‌های گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری بیشتر بود. پس از دوره مداخله مکمل سیر، تمرین هوازی و مداخله تمرین هوازی به همراه مکمل با میانگین بیان ژن بیشتر PI3K و میانگین بیان ژن کمتر mRNA PTEN بافت قلب موش‌های چاق همراه بود. افزایش PI3kinase متعاقب تمرینات هوازی در نمونه‌های حیوانی (۱۵، ۱۶) و کاهش بیان ژن و همچنین پروتئین PTEN در عضله بطن چپ موش‌های ویستار پس از هشت هفته تمرین شنا گزارش شده است (۱۷) که با یافته‌های تحقیق حاضر همخوان می‌باشد. نتایج قرائت و همکاران (۱۳۹۷) نشان داد ۱۲ هفته فعالیت‌های تداومی و تناوبی در آب میزان غلظت PI3K رت‌ها در گروه تداومی (۶/۵۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر) و تناوبی (۶/۶۷) نسبت به کنترل (۴/۰۷) افزایش معناداری داشت (۱۶). ما و همکاران (۲۰۱۳) نیز در تحقیقی مشاهده کردند که پس از ۸ هفته تمرین شنا، بیان ژن و همچنین پروتئین PTEN در عضله بطن چپ موش‌های ویستار ماده کاهش یافت (۱۷). با این حال یافته‌های تحقیق حاضر با نتایج مطالعات قبلی روی آزمودنی‌های حیوانی مبنی بر عدم تغییر ژن PTEN غده پروستات موش‌های نر پس از

اکسیداتیو می‌شود و اختلال در عملکرد قلب را به صورت وابسته به دوز کاهش می‌دهد (۳۵). بنابراین احتمال دارد با تغییر دوز مصرفی مکمل سیر و همچنین افزایش مدت مداخله حاضر بتوان به نتایج روش تری دست یافت. محدودیت‌هایی در تحقیق حاضر وجود داشت که از جمله می‌توان به عدم اندازه‌گیری عوامل مؤثر بر شاخص‌های متابولیک بافت قلب همچون IGF-1 و فاکتور رونویسی - ۱ تنظیم شده با رشد اولیه، PPAR $\gamma$ ، P53 و TGF و فاکتور هسته ای-کاپا بی اشاره کرد. همچنین با تغییر مقادیر مصرفی مکمل سیر نیز ممکن است بتوان به نتایج روشن تری دست یافت. به طور خلاصه، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مکمل سیر، تمرین هوازی و مداخله تمرین هوازی به همراه مکمل با میانگین بیان ژن بیشتر PI3K و میانگین بیان ژن کمتر PTEN mRNA بافت قلب موش‌های چاق همراه بود. با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر، احتمالاً مداخله تمرین هوازی و مکمل سیر می‌تواند به بهبود بیان ژن شاخص‌های متابولیک بافت قلب در چاقی کمک کند. مطالعات بیشتری برای شناسایی سازوکارهای تأثیر مکمل سیر به همراه ورزش بر بیان ژن شاخص‌های متابولیک بافت قلب طی چاقی مورد نیاز است.

### تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از رساله دوره دکتری فیزیولوژی ورزشی است که با تایید کمیته اخلاق با شماره IR.IAU.M.REC.1399.015 در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله املی اجرا گردید. بدین وسیله از کلیه افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشته‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

### References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387:1377-96.
2. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a disease. *Med Clin North Am*. 2018;102:13-33.
3. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity

داده شده است که بیان و فعالیت آنزیمی PTEN به شدت در سطوح رونویسی، ترجمه و اثر متقابل پروتئین/پروتئین تنظیم می‌شود (۳۰). ژن PTEN می‌تواند به وسیله ی فاکتور رونویسی - ۱ تنظیم شده با رشد اولیه، P53، PPAR $\gamma$  و فاکتور فعال کننده رونویسی ۲ تنظیم مثبت شود در حالی که، فاکتور رشد تغییر شکل بتا (TGF)، فاکتور هسته ای-کاپا بی و Jun می‌توانند آنرا بطور منفی تنظیم کنند. فاکتور هسته ای کاپا (NFkB) B، زیر واحد فاکتور رونویسی- c AP-1 Jun و CBF-1 (تنظیم کننده فاکتور اتصال- C پروموتور - ۱) به پروموتور PTEN متصل می‌شوند تا نسخه برداری آن را تنظیم کنند (۳۱). احتمالاً تمرین در تحقیق حاضر از طریق تأثیر بر عوامل فوق منجر به تغییر بیان ژن PTEN بافت قلب موش‌های چاق شده باشد. هر چند که در این تحقیق سطوح این شاخص‌ها اندازه‌گیری نشد که از محدودیت‌های مطالعه حاضر به شمار می‌رود. همچنین گزارش شده است که تمرینات منظم باعث کاهش سطح استرس اکسیداتیو می‌شود و این امر نیز به نوبه ی خود می‌تواند سطح بیان PTEN را کاهش دهد (۱۸). نشان داده شده است که حذف ویژه PTEN در موش‌ها بر روی کبد، عضله، بافت چربی و سلول‌های بتا لوزالمعده تأثیر می‌گذارد تا تحمل گلوکز را بهبود بخشد (۳۲). سیر به دلیل دارا بودن منابع فیتوکمیکال‌ها می‌تواند در درمان بیماری قلبی عروقی نقش به‌سزایی داشته باشد، به طوری که منجر به مهار آنزیم‌های کلیدی سنتز کلسترول و اسیدهای چرب مانند هیدروکسی متیل گلووتاریل کوآنزیم و استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز می‌گردد، در نتیجه موجب کاهش میزان چربی می‌گردد (۳۳). مکانیسم بهبود فرآیندهای متابولیک به دنبال مصرف سیر مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که مکمل یاری سیر همراه رژیم غذایی، فعالیت آنزیم‌های لیپوژنیک و کلسترول‌ژنیک از جمله آنزیم مالیک، اسید چرب سنتتاز، گلوکز-۶ فسفات دهیدروژناز و ۳ هیدروکسی متیل گلووتاریل کوآنزیم A ردوکتاز را کاهش می‌دهد (۳۴). در تحقیق حاضر، مکمل سیر تأثیر معنی‌داری بر بیان ژن‌های PI3K و PTEN پس از دوره مداخله در بافت قلب موش‌های چاق داشت. گزارش شده است که عصاره سیر موجب بهبود استرس



- Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res.* 2020;126(11):1477-1500.
4. Pagidipati NJ, Zheng Y, Green JB, McGuire DK, Mentz RJ, Shah S, et al. TECOS Study Group. Association of obesity with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Insights from TECOS. *Am Heart J.* 2020;219:47-57
  5. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, et al. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Curr Obes Rep.* 2020;9:571-581.
  6. Gandoy-Fieiras N, Gonzalez-Juanatey JR, Eiras S. Myocardium Metabolism in Physiological and Pathophysiological States: Implications of Epicardial Adipose Tissue and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2641
  7. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1489-H1506.
  8. Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Cantley LC, Abraham RT. The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell.* 2017;170(4):605-635.
  9. O'Neill BT, Kim J, Wende AR, Theobald HA, Tuinei J, Buchanan J, et al. A conserved role for phosphatidylinositol 3-kinase but not Akt signaling in mitochondrial adaptations that accompany physiological cardiac hypertrophy. *Cell Metab.* 2007;6(4):294-306
  10. Ghigo A, Laffargue M, Li M, Hirsch E. PI3K and Calcium Signaling in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2017;121(3):282-292.
  11. Tang X Q, Powelka A M, Soriano NA, et al. PTEN, but Not SHIP2, Suppresses Insulin Signaling through the Phosphatidylinositol 3-Kinase/ Akt Pathway in 3T3-L1 Adipocytes. *J Biol Chem.* 2005;280(23):22523-22529
  12. Huang J, Kontos CD. PTEN modulates vascular endothelial growth factor-mediated signaling and angiogenic effects. *J Biol Chem.* 2002;277(13):10760-6.
  13. Stiles BL, Kuralwalla-Martinez C, Guo W, et al. Selective deletion of Pten in pancreatic beta cells leads to increased islet mass and resistance to STZ-induced diabetes. *Mol Cell Biol* 2006; 26:2772-2781
  14. Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia* 2020; 63; 1464-1474.
  15. Weeks KL, Gao X, Du XJ, Boey EJ, Matsumoto A, Bianca CB, et al. PI3K(p110 $\alpha$ ) Is a Master Regulator of Exercise-Induced Cardioprotection and PI3K Gene Therapy Rescues Cardiac Dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2012;5(4):523-34.
  16. Gharaat M, Kashef M, Jameie B, Rajabi H. Effect of endurance and high intensity interval swimming training on cardiac hypertrophy of male rats. *JSSU.* 2018;26(4):306-318
  17. Ma Z, Qi J, Meng S, Wen B, Zhang J. Swimming exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves microRNAs and synergistic regulation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Eur J Appl Physiol.* 2013; 113(10): 2473-86
  18. Dashtiyan AA, Afzalpour ME, Tanideh N, Sepehrimanesh M. The comparison of the effect of vitamin E on the expression of p53/PTEN of prostate gland of male rats in two groups of intensive continuous and intermittent exercise training. *J Fasa Univ Med Sci.* 2017;7(3):406-415
  19. Marín-Royo G, Rodríguez C, Le Pape A, Jurado-López R, Luaces M, Antequera A, et al. The role of mitochondrial oxidative stress in the metabolic alterations in diet-induced obesity in rats. *FASEB J.* 2019 Nov;33(11):12060-12072.
  20. Ried K, Fakler P. Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure: mechanisms of action and clinical relevance *Integr Blood Press Control.* 2014;7:71-82.
  21. Chan JYY, Yuen ACY, Chan RYK, Chan SW. A review of the cardiovascular benefits and antioxidant properties of allicin. *Phytother Res.* 2013;27(5): 637-646.
  22. Mukthamba P, Srinivasan K. Hypolipidemic influence of dietary fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and garlic (*Allium sativum*) in experimental myocardial infarction. *Food Funct.* 2015;6:3117-3125.
  23. Salesi M, Mehtash M, Daryanoosh F, Tanideh N. The Role of Caloric Restriction on Lipid Coat Proteins Gene Expression and Insulin Resistance after 8 Weeks High Caloric Diet in Male Rats. *J Arak Uni Med Sci.* 2018;21(5):21-31
  24. Cho DK, Choi DH, Cho JY. Effect of treadmill exercise on skeletal muscle autophagy in rats with obesity induced by a high-fat diet. *J Exerc Nutr Biochem.* 2017;21(3):26-34.
  25. Fulghum K, Hill BG. Metabolic Mechanisms of Exercise-Induced Cardiac Remodeling. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:127.
  26. Vega RB, Konhilas JP, Kelly DP, Leinwand LA. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. *Cell Metab.* 2017;25(5):1012-1026.
  27. Hoeger KM. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome. *Seminars in reproductive medicine.* 2008; 26:93-100.
  28. McMullen J, Shioi T, Huang W, Zhang L, Tarnavski O, Bisping E, et al. The Insulin-like Growth Factor 1 Receptor Induces Physiological Heart Growth via the Phosphoinositide 3-Kinase(p110 $\alpha$ ) Pathway. *J Biol Chem* 2003;279:4782-93.
  29. Scanga SE, Ruel L, Binari RC, Snow B, Stambolic V, Bouchard D, et al. The conserved PI3K/PTEN/Akt signaling pathway regulates both cell size and survival in *Drosophila*. *Oncogene.* 2000

Aug 17;19(35):3971-7.

30. Ohno K, Okuda K, Uehara T. Endogenous S-sulfhydration of PTEN helps protect against modification by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;456(1):245-9.

31. Uygur B, Abramo K, Leikina E, Vary C, Liaw L, Wu WS. SLUG is a direct transcriptional repressor of PTEN tumor suppressor. *Prostate.* 2015;75:907-16.

32. Nguyen KT, Tajmir P, Lin CH, et al. Essential role of Pten in body size determination and pancreatic beta-cell homeostasis in vivo. *Mol Cell Biol.* 2006;26:4511-4518

33. Bayan L, Koulivand PH, Gorji A. Garlic: a review of potential therapeutic effects. *Avicenna J Phytomed.* 2014;4(1):1-14

34. Chi MS, Koh ET, Stewart TJ. Effect of garlic on lipid metabolism in rats fed cholesterol or lard. *J Nutr.* 1982;112:241-248.

35. Abdel-Wahhab, Khaled Gamal El-Deen; Khadrawy, Yasser Ashry; Mannaa, Fathia Abd. Aged garlic extract enhances paraoxonase 1 activity and suppress oxidative stress in CCl4 - Intoxicated rats Elwahid. *Comunicata Scientiae; Bom Jesus.* 2012;3(1):55-63.