University of Tehran
Faculty of
Sport Sciences and Health

Journal of Sport Biosciences

Online ISNN: 2676-4148

Effect of Six Weeks of Treadmill Running on JAK1/STAT3 Pathway Gene Expression in the Basal Ganglia of Type-1 Diabetic Rats

Mozhdeh Barzegaran[1], Ziya Fallahmohammadi[2]✉, Abolfazl Akbari[3]

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
E-mail m.barzegaran.20@gmail.com
2. Corresponding Author, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
E-mail zia-falm@umz.ac.ir
3. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
E-mail akbariabolfazl@gmail.com

Article Info

Article type:
Research

Article history:
Received:
16 April 2023
Received in revised form:
24 May 2023
Accepted:
7 June 2023
Published online:
6 June 2023

Keywords:
Basal Ganglia,
Endurance Exercise,
JAK1/STAT3 Pathway,
Type-1 Diabetes.

ABSTRACT

Introduction: The JAK/STAT signaling pathway is an important pathway used by cytokines and its excessive activation can lead to various diseases. This signaling pathway is essential for normal homeostasis. Dysregulation of this pathway contributes to the development of obesity and diabetes. This study aimed to investigate the effect of six weeks of endurance running exercises on the gene expression of the JAK1/STAT3 pathway in the basal ganglia of diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 40 male rats were randomly divided into four equal Healthy, Exercise, Diabetes, and Diabetes + Exercise groups. Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ, 50 mg/kg body weight). The incremental endurance exercise program was gradually implemented for six weeks, and five sessions per week. The first week started with a speed of 10 m/min for 10 minutes, and by the sixth week, it reached a speed of 18 m/min for 30 minutes. Forty-eight hours after the last exercise session, the rats were anesthetized and the brain tissue was removed from the skull to extract the basal ganglia. The extracted tissue was used to measure gene expression by the qPCR method. One-way ANOVA and LSD post hoc test were used to check the between-group differences. The significance level was considered smaller than 0.05.

Results: Type-1 diabetes induction did not change JAK1/STAT3 gene expression in basal ganglia ($P>0.05$). The endurance exercise program decreased the gene expression values of JAK1 ($P=0.009$) and STAT3 ($P=0.002$) compared to the diabetes group. This decrease had a similar process for both genes.

Conclusion: In the present study, six weeks of endurance running on the treadmill with moderate intensity decreased the gene expression of the JAK1/STAT3 pathway. Therefore, this exercise protocol can be suggested as a non-pharmacological tool without side effects to inhibit this pathway in diabetes to protect basal ganglia neurons.

Cite this article: Barzegaran M., Fallahmohammadi Z., & Akbari A. Effect of Six Weeks of Treadmill Running on JAK1/STAT3 Pathway Gene Expression in the Basal Ganglia of Type-1 Diabetic Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2023; 15 (2): 31-43. DOI: https://doi.org/10.22059/jsb.2023.357588.1583

Journal of Sport Biosciences by University of Tehran Press is licensed under CC BY-NC 4.0.
| Web site: https://jsb.ut.ac.ir/ | Email: jsb@ut.ac.ir.

© The Author(s).

Publisher: University of Tehran Press.

University of Tehran
Faculty of
Sport Sciences and Health

Journal of Sport Biosciences

Online ISNN: 2676-4148

Extended Abstract

Introduction

Diabetes mellitus is a complex metabolic pathology characterized by hyperglycemia. Hyperglycemia can stimulate the release of many pro-inflammatory cytokines and interferons such as interleukin-6, which causes diabetic complications such as nephropathy, neuropathy, and even impairment in the central nervous system function. It seems that many of these complications were mediated through the stimulation of the JAK/STAT signaling pathway. This pathway transmits chemical information outside the cell to the nucleus and controls the expression of some genes through the transcription process. The binding between the ligand and the receptor causes the transphosphorylation of JAK. JAK then phosphorylates STAT, in the next step STAT is separated from the receptor and regulates the transcription of target genes. The intracellular JAK-STAT signaling pathway mediates cellular responses to cytokines and growth factors, and its disruption due to the excessive content of cytokines and interferon-gamma in both forms of diabetes causes dysfunction and death of pancreatic beta cells that secrete insulin. The hippocampus and its related areas, including the basal ganglia, are one of the important central areas that play an important role in the occurrence of cognitive behaviors and are also one of the sensitive centers for diabetes damage in the brain. Evidence showed that diabetic-induced disturbance of the JAK/STAT signaling pathway causes neuroinflammatory and cognitive diseases including Parkinson's disease (PD) through the activation and polarization of myeloid cells and T cells to pathogenic phenotypes. The increase in the number of microglia and macrophages in diabetes plays an important role in the progression of PD by increasing the activity of this pathway. Therefore, inhibiting the activation of the JAK/STAT pathway can be a promising therapeutic target for the treatment of diabetes-related neurological diseases, including PD. Recent studies have shown that performing various exercises, including endurance exercises, can inhibit hyperglycemia and improve diabetes complications by increasing glucose consumption in muscles and improving insulin release. Exercise (endurance training) has become an important treatment option for glucose metabolic disorders because it stimulates glucose transporter-4 (Glut4) in skeletal muscle as an insulin-independent adaptive response. Studies have also shown the effect of various exercises, including resistance and long-term moderate and high-volume exercise, on the JAK/STAT pathway in muscle tissue and testicular tissue. However, despite these results, the consensus about the effects of endurance exercise and its role in the activity of this signaling pathway in the basal ganglia tissue is not completely clear. Therefore, the current research aimed to study the effect of endurance treadmill running exercise on the gene expression of JAK1/STAT3 in the basal ganglia of rats with type-1 diabetes.

Methods

In this experimental study, 40 male rats were randomly divided into four equal Healthy, Exercise, Diabetes, and Diabetes + Exercise groups. Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ, 50 mg/kg body weight). The incremental endurance exercise program was gradually implemented for six weeks, and five sessions per week. The first week started with a speed of 10 m/min for 10 minutes, and by the sixth week, it reached a speed of 18 m/min for 30 minutes. Forty-eight hours after the last exercise session, the rats were anesthetized and the brain tissue was removed from the skull to extract the basal ganglia. The extracted tissue was used to measure gene expression by the qPCR method. One-way ANOVA and LSD post hoc test were used to check the between-group differences. The significance level was considered smaller than 0.05.

Results

STZ injection to induce type 1 diabetes did not change JAK1/STAT3 gene expression in basal ganglia ($P>0.05$). The endurance exercise program decreased the gene expression values of JAK1 ($P=0.009$) and STAT3 ($P=0.002$) compared to the diabetes group.

Conclusion

In the present study, six weeks of endurance running on the treadmill with moderate intensity decreased the gene expression of the JAK1/STAT3 pathway. Therefore, this exercise protocol can be suggested as a non-pharmacological tool without side effects to inhibit this pathway in diabetes to protect basal ganglia neurons

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This research was approved by the ethics committee of the university of Mazandaran with the ethical code of IR.UMZ.REC.1401.096**.**

Conflict of interest

No conflict of interest is declared.

Acknowledgments

The authors would like to thank Dr. Khadijah Nasiri, who was responsible for measuring gene expression.

علوم زیستی ورزشی
انتشارات دانشگاه تهران
شاپا الکترونیکی: ۲۶۷۶-۴۱۴۸

تأثیر شش هفته دویدن روی نوار گردان بر بیان ژن مسیر JAK1/STAT3 در عقده‌های قاعده‌ای موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۱

مژده برزگران[۱]، ضیاء فلاح محمدی[۲]✉، ابوالفضل اکبری[۳]

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. رایانامه: m.barzegaran.20@gmail.com
۲. نویسندهٔ مسئول، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. رایانامه: zia-falm@umz.ac.ir
۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. رایانامه: akbariabolfazl@gmail.com

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۲۷
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۰۳/۰۳
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۱۷
تاریخ انتشار: ۱۴۰۲/۰۴/۰۱

کلیدواژه‌ها:
تمرینات استقامتی، عقده‌های قاعده‌ای، دیابت نوع ۱، مسیر JAK/STAT.

چکیده

مقدمه: مسیر علامت‌دهی JAK/STAT مسیر مهمی است که توسط سایتوکاین‌ها استفاده می‌شود و فعال‌سازی بیش‌ازحد آن می‌تواند به بیماری‌های مختلفی منجر شود. این مسیر علامت‌دهی برای هموستاز طبیعی ضروری است و هنگامی‌که بد تنظیم شود در توسعهٔ چاقی و دیابت مشارکت می‌کند. هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر شش هفته تمرین دویدن استقامتی روی بیان ژن‌های مسیر JAK1/STAT3 در عقده‌های قاعده‌ای موش‌های صحرایی دیابتی بود.

روش پژوهش: در این تحقیق که به روش تجربی انجام گرفت ۴۰ سر موش صحرایی نر به‌طور تصادفی به چهار گروه سالم، ورزش، دیابت و دیابت+ورزش تقسیم شدند. دیابت با یک بار تزریق داخل‌صفاقی استرپتوزوتوسین به مقدار ۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن بدن القا شد. برنامهٔ تمرینی استقامتی به‌صورت تدریجی پنج جلسه در هفته به مدت شش هفته اجرا شد. هفتهٔ اول با سرعت ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه شروع شد و تا هفتهٔ ششم به‌سرعت ۱۸ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه رسید. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین موش‌ها بی‌هوش شده و بافت مغز برای جداسازی عقده‌های قاعده‌ای از جمجمه خارج شد. بافت خارج‌شده برای اندازه‌گیری بیان ژن به روش qPCR استفاده شد. از آنوای یکطرفه و آزمون تعقیبی LSD برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. سطح معناداری کوچک‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: القای دیابت نوع ۱ تغییری در بیان ژن‌های JAK1/STAT3 عقده‌های قاعده‌ای به‌وجود نیاورد (P>۰/۰۵). اجرای برنامهٔ ورزشی استقامتی موجب کاهش مقادیر بیان ژن‌های JAK1 (P=۰/۰۰۹) و STAT3 (P=۰/۰۰۲) در مقایسه با گروه دیابت شد. این کاهش از روند مشابهی برای هر دو ژن برخوردار بود.

نتیجه‌گیری: در تحقیق حاضر شش هفته دویدن استقامتی روی نوار گردان با شدت متوسط موجب کاهش بیان ژن‌های مسیر JAK1/STAT3 شد. ازاین‌رو می‌توان این پروتکل ورزشی را به‌عنوان یک ابزار غیردارویی و بدون عوارض جانبی برای مهار این مسیر در بیماری دیابت برای حفاظت از نورون‌های عقده‌های قاعده‌ای پیشنهاد کرد.

استناد: برزگران، مژده؛ فلاح محمدی، ضیاء؛ و اکبری، ابوالفضل. تأثیر شش هفته دویدن روی نوار گردان بر بیان ژن مسیر JAK1/STAT3 در عقده‌های قاعده‌ای موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۱. نشریهٔ *علوم زیستی ورزشی*. ۱۴۰۰؛ ۱۴ (۲): ۴۳-۳۱.

DOI: https://doi.org/10.22059/jsb.2023.357588.1583

دسترسی به این نشریهٔ علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کریتیو کامنز (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است.| آدرس نشریه: https://jsb.ut.ac.ir/ | ایمیل: jsb@ut.ac.ir

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران. © نویسندگان.

مقدمه

دیابت ملیتوس آسیب‌شناسی متابولیک پیچیده و چنداندامی است که با هیپرگلیسمی مشخص می‌شود. شواهد نوظهور نشان می‌دهد که مسیر سیگنال دهی بسیار حفاظت‌شده و قوی JAK/STAT[1] برای هموستاز طبیعی لازم است، و زمانی که تنظیم آن بر هم زده شود، به ایجاد دیابت و اختلالات مرتبط با آن کمک می‌کند (۱، ۲). در سال‌های اخیر، خطر ابتلا به بیماری‌شناختی و تخریب‌کنندهٔ عصبی در افراد مبتلا به دیابت روبه افزایش است، با این حال، سازوکارهای مولکولی زمینهٔ تعامل بین آنها به‌طور کامل ناشناخته مانده است (۳، ۴). در شرایط آزمایشگاهی، هیپرگلیسمی رهایی اینترلوکین۶ را تحریک می‌کند که موجب تکثیر و هیپرتروفی سلول‌های مزانژیال و توبولار و نفروپاتی دیابتی از طریق تقویت مسیر علامت‌دهی JAK/STAT می‌شود (۵). علت بدکاری و مرگ سلول‌های بتای لوزالمعدهٔ ترشح‌کنندهٔ انسولین بسیار متفاوت است، اما علامت‌دهی JAK/STAT در این فرایند در هر دو شکل دیابت مشارکت دارد. در دیابت نوع ۱ سازوکارهای خودایمنی عامل اصلی تخریب این سلول‌ها هستند. مرگ سلول‌های بتا ناشی از اینترفرون گاما با افزایش بیان پروتئین‌های پیش‌التهابی وابسته به فعال‌سازی JAK/STAT همراه است (۱). مسیر سیگنالینگ JAK-STAT زنجیره‌ای از فعل و انفعالات بین پروتئین‌های یک سلول است که پاسخ‌های سلولی به سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد را وساطت می‌کند. این مسیر اطلاعات شیمیایی خارج از سلول را به هسته منتقل و بیان برخی از ژن‌ها را از طریق فرایند رونویسی کنترل می‌کند. اتصال بین لیگاند و گیرنده موجب ترانس فسفوریلاسیون JAK می‌شود. JAK سپس STAT را فسفوریله می‌کند، در مرحلهٔ بعد STAT از گیرنده جدا می‌شود و رونویسی ژن‌های هدف را تنظیم می‌کند (۵). سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد از طریق فعال‌سازی مسیر JAK/STAT، در تنظیم رشد، تمایز و عملکرد سلول‌های میلوئیدی و لنفاوی از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردارند. مسیر JAK/STAT گزارش شده است که برای هموستاز بافت‌ها و اندام‌های مختلف مورد نیاز است. سیگنال‌دهی JAK/STAT برای فرایندهای ایمنی، رشدی و هموستاتیک، از جمله خون‌سازی، تکثیر و تمایز سلول‌های ایمنی، نگهداری، تقسیم، تکثیر و مهاجرت سلول‌های بنیادی، رشد ارگانیسم‌ها و رشد غدد پستانی ضروری است (۶). مسیر JAK/STAT برای شروع ایمنی ذاتی، تنظیم سازوکارهای ایمنی اکتسابی و در نهایت محدود کردن پاسخ‌های التهابی و ایمنی در بیماری‌های التهابی عصبی حیاتی است (۷).

مسیر سیگنالینگ JAK/STAT عمیقاً بر درک اخیر از سلامت و بیماری انسان تأثیر گذاشته است. بسیاری از مقالات اهمیت این مسیر را در بدخیمی‌ها و بیماری‌های خود ایمنی گزارش کرده‌اند. اختلال در سیگنال‌دهی JAK/STAT می‌تواند سبب شروع و پیشرفت شرایط پاتولوژیک، از جمله سرطان، بیماری‌های خودایمنی، بیماری‌های متابولیک مانند چاقی و دیابت و بیماری‌های عصبی شود (۸، ۹). STAT3 اغلب در تنظیم منفی پاسخ ایمنی، رشد، تمایز، و آپوپتوز سلول، و ظهور و متاستاز تومور مشارکت دارد. STAT3 می‌تواند تمایز سلول‌های Th17 را در مجموعه‌ای از فرایندهای انتقال سیگنال نظیر اتصال غشایی، فسفوریلاسیون، و جابه‌جایی هسته‌ای از طریق چرخهٔ پالمیتویلاسیون–دپالمیتویلاسیون تنظیم کند (۱۰). همچنین STAT3 سرکوب ایمنی مرتبط با تومور را در ماکروفاژها و سلول‌های سرکوب گر مشتق‌شده از میلوئید تقویت می‌کند (۱۱، ۱۲). فعال شدن بیش‌ازحد STAT3 از طریق حفظ سلول‌های بنیادی سرطانی (۱۳) سبب ظهور تومورهای سر و گردن، سرطان سینه، سرطان ریه، سرطان کلورکتال و تومورهای هماتولوژیک می‌شود (۱۴، ۱۵)؛ افزون‌بر این بیان زیاد STAT3 و IL-6 رابطهٔ نزدیکی با حساسیت ضعیف شیمی‌درمانی سرطان‌های سینه دارد (۱۶).

اختلال در سیگنال‌دهی JAK/STAT از طریق فعال‌سازی و پلاریزه شدن سلول‌های میلوئیدی و سلول‌های T به فنوتیپ‌های بیماری‌زا، سبب بروز بیماری‌های التهابی عصبی و شناختی از جمله بیماری پارکینسون (PD) می‌شود (۷، ۱۷). بیماری پارکینسون یک بیماری وابسته به سن است که به‌دلیل اختلال در عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک و تجمع و بدتاخوردگی آلفاسینوکلئین در عقده‌های قاعده‌ای مغز ظهور می‌کند (۱۸). پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که بیان ناهنجار آلفاسینوکلئین با فعال‌سازی مسیر JAK/STAT می‌تواند میکروگلیا و ماکروفاژها را فعال کند و به بدکاری پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی و تولید واسطه‌های پیش‌التهابی و در نتیجه

[1]. Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathway

تحلیل عصبی منجر شود (۲۲–۱۹). افزایش تعداد میکروگلیا و ماکروفاژها نقش مهمی در پیشرفت PD ایفا می‌کند (۲۳). ازاین‌رو مهار مسیر فعال‌شدهٔ JAK/STAT می‌تواند یک هدف درمانی نویدبخش برای درمان بیماری‌های عصبی مرتبط با دیابت از جمله پارکینسون باشد (۲۴، ۲۵). در حال حاضر، بسیاری از مهارکننده‌های JAK در مراکز بالینی به کارایی دست یافته‌اند، و داروهای بیشتری در حال حاضر در حال بررسی است (۲۶). بنابراین مهار مسیر JAK/STAT می‌تواند یک هدف درمانی برای درمان بیماری‌های مختلف از بیماری‌های خودایمنی و تومورهای جامد و مایع باشد (۲۷، ۲۸).

پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که انجام تمرینات ورزشی مختلف از جمله تمرینات استقامتی می‌تواند از طریق افزایش مصرف گلوکز توسط عضلات و بهبود رهاسازی انسولین سبب مهار هایپرگلایسمی و بهبود عوارض دیابت شود (۲۹). ورزش (تمرینات استقامتی) به گزینهٔ درمانی مهمی برای اختلالات متابولیک گلوکز تبدیل شده است، زیرا ناقل گلوکز ۴ (گلوت۴) را در عضلهٔ اسکلتی به‌عنوان یک پاسخ تطبیقی مستقل از انسولین تحریک می‌کند (۳۰، ۳۱). تحقیقات همچنین تأثیر تمرینات مختلف ورزشی از جمله مقاومتی و ورزش طولانی‌مدت با حجم متوسط و بالا را بر مسیر JAK/STAT در بافت‌های عضله و بافت بیضه نشان داده‌اند (۳۲، ۳۳). البته نتایج چالش‌برانگیز بوده است. ترنری و همکاران (۲۰۱۱) تأثیر تمرینات مقاومتی روی اینترلوکین۶ و JAK/STAT را در مردان جوان بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که این برنامهٔ تمرینات ورزشی تأثیری روی علامت‌دهی مسیر یادشده در عضلات اسکلتی انسان ندارد. در تحقیقی دیگر، ویرا و همکاران (۲۰۱۹) آثار تمرینات هوازی بر مشارکت مسیر علامت‌دهی SOCS-JAK-STAT در جنبه‌های مولکولی آسم بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد تمرینات هوازی با تعدیل علامت‌دهی مذکور موجب مهار آسم می‌شود. با آنکه تغییرات این مسیر علامت‌دهی در بافت‌های دیگر بررسی شده است، با این حال تأثیر تمرینات استقامتی بر بافت مغز و به‌طور اختصاصی در عقده‌های قاعده‌ای به‌طور کامل ناشناخته مانده است. بنابراین هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر تمرین ورزشی استقامتی دویدن روی نوار گردان بر بیان ژن‌های JAK1/STAT3 در عقده‌های قاعده‌ای موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ بود.

روش‌شناسی

حیوانات و طراحی مطالعه

در این پژوهش تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به‌طور تصادفی به چهار گروه (۱۰ تایی) شامل ۱. گروه‌های کنترل سالم، ۲. ورزشی سالم، ۳. کنترل دیابت و ۴. ورزشی دیابت تقسیم شدند. موش‌های صحرایی در محیط کنترل‌شده با دمای ۲۲–۲۴ درجه و چرخهٔ روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند. غذای جوندگان این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام بهپرور کرج بود که به‌طور آزاد در اختیار حیوانات قرار گرفت. آب مورد نیاز هر حیوان به‌صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژهٔ حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آنها قرار داده شد. این تحقیق توسط کمیتهٔ اخلاق دانشگاه مازندران (IR.UMZ.REC.1401.096) تأیید شد و تمام مراحل آن مطابق با بیانیهٔ هلسینکی انجام گرفت.

پروتکل تمرین

برای اجرای برنامهٔ تمرینی ابتدا به‌منظور آشنایی حیوانات به مدت پنج جلسه و به‌صورت راه رفتن و دویدن بر روی تردمیل به مدت ۱۰–۱۵ دقیقه با سرعت ۵–۱۰ متر بر دقیقه و با شیب صفر درصد اجرا شد. گروه‌های ورزشی به مدت شش هفته هر هفته پنج جلسه، روی نوار گردان با شدت ۵۰ – ۵۵ درصد حداکثر ظرفیت هوازی به فعالیت پرداختند. تغییرات افزایشی و مدت و شدت هفته‌های تمرینی به شرح زیر اجرا شد: هفتهٔ اول ۱۰ دقیقه دویدن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه؛ هفتهٔ دوم ۲۰ دقیقه دویدن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه؛ هفتهٔ سوم ۳۰ دقیقه دویدن با سرعت ۱۵ متر در دقیقه؛ هفتهٔ چهارم ۳۰ دقیقه دویدن با سرعت ۱۵ متر در دقیقه؛ هفتهٔ پنجم ۳۰ دقیقه دویدن با سرعت ۱۸ متر در دقیقه و هفتهٔ ششم ۳۰ دقیقه دویدن با سرعت ۱۸ متر در دقیقه (۳۴).

القای دیابت

دیابتی کردن موش‌های صحرایی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی و طی یک‌بار تزریق ۵۰ mg/kg استرپتوزوتوسین[1]محلول در بافر سیترات ۰/۵ مولار در لیتر با اسیدیته ۵ (pH=۵) و به‌صورت درون‌صفاقی انجام گرفت. پس از ۴۸ ساعت از دم موش‌های صحرایی خون‌گیری به‌عمل آمد و غلظت گلوکز خون توسط دستگاه تست قند خون اکیو چک [2]اندازه‌گیری شد. حیواناتی که غلظت گلوکز خونشان بالاتر از ۳۰۰ mg/dl بود به‌عنوان دیابتی شناسایی شدند (۳۵).

نمونه‌برداری

برای جمع‌آوری نمونه‌ها تمام گروه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه با تزریق داخل‌صفاقی ترکیبی از کتامین[3](۵۰–۳۰mg/kg) و زایلازین[4](۵–۳ mg/kg) بی‌هوش شدند. سپس سر حیوانات از ناحیهٔ گردن توسط قیچی مخصوص جدا شد. ابتدا با استفاده از تیغ جراحی جمجمه شکافته شد و با احتیاط مغز خارج شد. مغز سالم با تیغ جراحی دقیقاً از وسط به دو نیم تقسیم شده و با توجه به مختصات عقده‌های قاعده‌ای مغز به کمک اطلس پاکسینوس، عقده‌های قاعده‌ای مغز با مختصات (با توجه به برگما) قدامی–خلفی = ۴– میلی‌متر، جانبی = ۱/۶+ میلی‌متر، و پشتی – شکمی = ۸/۸ – میلی‌متر از سطح جمجمه جدا شد. بلافاصله نمونه‌ها با نیتروژن مایع منجمد شد و در فریزر با دمای ۸۰– درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری و برای اندازه‌گیری میزان بیان ژن‌های JAK/STAT به آزمایشگاه فرستاده شد.

ارزیابی بیان ژن

بیان ژن‌های JAK/STAT در بافت عقده‌های پایه‌ای بررسی شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در این تحقیق در جدول ۱ ارائه شده است. RNA کل با معرف تریزول مطابق دستورالعمل شرکت سازنده (دنازیست مشهد ایران) استخراج شد. سنتز cDNA با استفاده از کیت یکتا تجهیزآزما (ایران) و با توجه به دستور عمل شرکت صورت گرفت. واکنش زنجیره‌ای پلیمراز برای نمونه‌های cDNA برای ژن‌های STAT3، JAK1 و ژن رفرنس β-Actin با استفاده از کیت سایبرگرین شرکت امپلیکون (دانمارک) در دستگاه Rotor gene Corbett 6000 انجام گرفت. میزان بیان ژن‌های موردنظر با روش لیواک ($2^{-\Delta\Delta CT}$) محاسبه شد.

جدول ۱. آغازگرهای مورد استفاده در فرایند ارزیابی بیان ژن

نام ژن	توالی	شمارهٔ دسترسی	طول محصول (جفت باز)
STAT3	F-5'-AAAAGGACATCAGTGGCAAGA-3' R-5'-GTAGAGGTAGACCAGTGGGGATA-3'	NM_012747.2	۱۴۹
JAK1	F-5'- TCTGCCACAACCTCTTCGC-3' R-5'- TCATAGCCATTTTTCTGCTTCTTT-3'	NM_053466.1	۱۹۹
β-Actin	F-5'-GTGTGACGTTGACATCCGTAAAGAC-3' R-5'-TGCTAGGAGCCAGGGCAGTAAT-3'	NM_031144.3	۱۱۹

[1]. Streptozotocin (STZ)
[2]. ACCU-CHEC Active
[3]. Ketamine
[4]. Xylazine

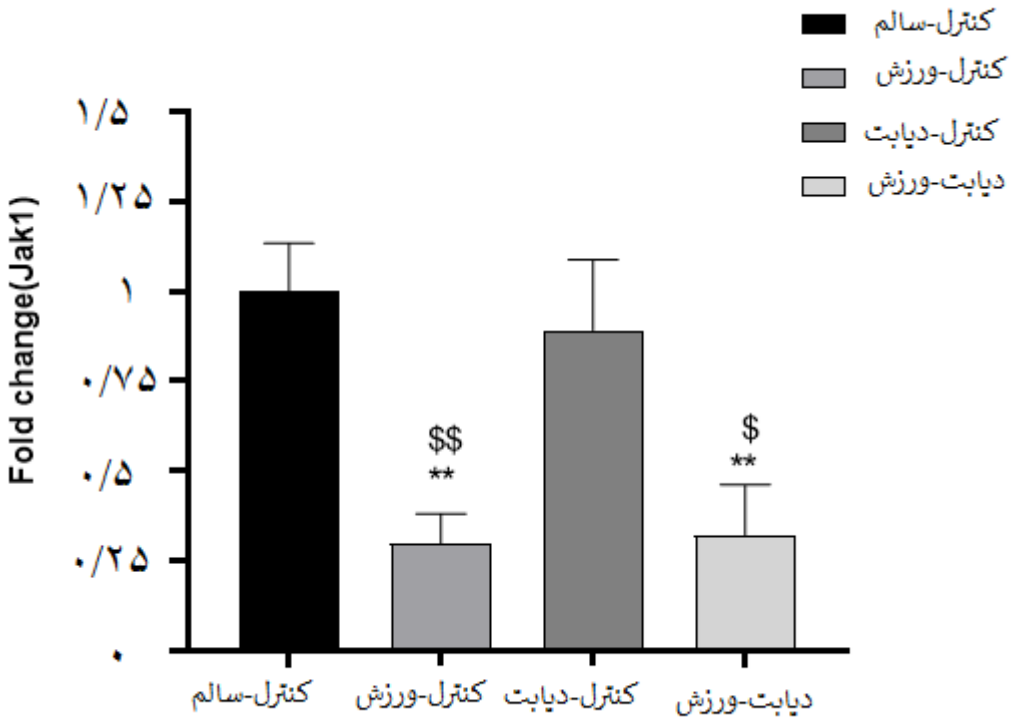
آنالیز آماری

در این پژوهش پس از جمع‌آوری داده‌های خام، به‌منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یکطرفه (One-Way ANOVA) و در صورت معنادار بودن آزمون F و مشاهده اختلاف از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. در این بررسی سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ به معنای رد فرض صفر بود. از نرم‌افزار گراف پد نسخهٔ ۶ برای تجزیه‌وتحلیل آماری استفاده شد.

یافته‌ها

الف) بررسی JAK1

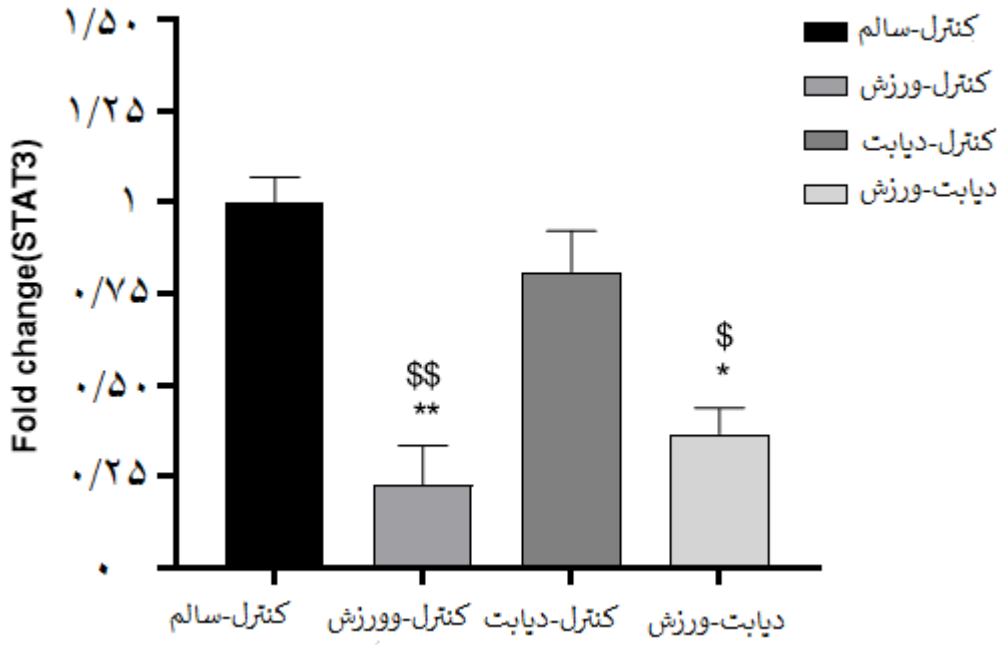
بررسی‌ها نشان دادند بیان ژن JAK1 بین گروه کنترل و ورزش تفاوت معناداری وجود داشت (P≤ ۰/۰۰۲ و F=۰/۲۹). به‌عبارت دیگر ورزش با کاهش بیان ژن JAK1 همراه بود. همچنین بین گروه ورزش و دیابت تفاوت معناداری مشاهده شد (P≤۰/۰۰۵ و F=۲/۹۸). از سوی دیگر، داده‌های تحقیق نشان‌دهندهٔ وجود تفاوت معنادار بین گروه دیابت+ورزش و دیابت است (P≤۰/۰۰۹ و F= ۰/۳۶). به‌عبارت دیگر، اجرای شش هفته دویدن روی نوار گردان مقدار آن را کاهش داد (نمودار ۱).



نمودار ۱. بیان ژن JAK1 در عقده‌های قاعده‌ای گروه‌های مورد بررسی. * و ** نشانهٔ کاهش معنادار بیان ژن در مقایسه با گروه کنترل سالم. $ و $$ نشانهٔ تفاوت معنادار در مقایسه با گروه کنترل دیابت.

ب) بررسی STAT3

نتایج نشان داد بیان ژن STAT3 بین گروه ورزش و کنترل تفاوت معنادار داشت (P≤ ۰/۰۰۰۱ و F= ۰/۲۲). بین گروه ورزش و دیابت تفاوت معناداری نیز به‌دست آمد (P≤ ۰/۰۰۰۷ و F=۳/۵۳). از طرف دیگر در بیان STAT3 بین گروه ورزش+دیابت و کنترل تفاوت معناداری مشاهده شد (P≤ ۰/۰۰۴ و F= ۰/۳۲). بیان این ژن بین گروه دیابت+ورزش و گروه دیابت هم متفاوت بود (P≤ ۰/۰۰۲ و ۰/۴۵ =F). به‌طور کلی، این داده‌ها نشان می‌دهند اجرای شش هفته ورزش دویدن فزاینده مقدار بیان این ژن را کاهش داد (نمودار ۲).



نمودار ۲. بیان ژن STAT3 در عقده‌های قاعده‌ای گروه‌های مورد بررسی. * و ** نشانهٔ کاهش معنادار بیان ژن در مقایسه با گروه کنترل سالم. $ و $$ نشانهٔ تفاوت معنادار در مقایسه با گروه کنترل دیابت.

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر تمرین ورزشی دویدن هوازی روی نوار گردان بر بیان ژن‌های JAK1/STAT3 در عقده‌های قاعده‌ای موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ بود. یافتهٔ اصلی پژوهش حاضر نشان می‌دهد اجرای شش هفته تمرین دویدن پیش‌رونده روی نوار گردان موجب کاهش بیان ژن *JAK1* در عقده‌های قاعده‌ای موش‌های دیابتی با STZ شد. همچنین بیان ژن *STAT3* در عقده‌های قاعده‌ای از همین روند تبعیت کرد و مقدار آن کاهش یافت. عقده‌های قاعده‌ای شامل گروهی از هسته‌های موجود در مغزند و غنی از سلول‌های دوپامینرژیک هستند و مرگ این سلول‌ها در نتیجهٔ عوامل مختلفی همچون عوامل استرس اکسایشی و رادیکال‌های آزاد که در دیابت شایع است، می‌تواند به بیماری پارکینسون منجر شود.

ورزش از مداخلات مهم در پیشگیری و کنترل دیابت محسوب می‌شود و از عواملی است که سبب کاهش بیان و سطوح پروتئین JAK/STAT در خون و بافت‌های بدن در مدل‌های حیوانی و انسانی می‌شود. احتمالاً ورزش از طریق چند سازوکار فعالیت

JAK/STAT را کاهش می‌دهد. یکی از این سازوکارها مهار علامت‌دهی سایتوکاین است. ورزش می‌تواند تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نظیر اینترلوکین۶ و TNF آلفا را که مسیر JAK/STAT را فعال می‌کنند، کاهش دهد (۹، ۳۶). امین و همکاران (۲۰۲۱) در تحقیقی تأثیر یک جلسه ورزش با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد بیشینه روی اینترلوکین۶ و TNF آلفا را بررسی کردند و دریافتند که مقدار آنها در انتهای جلسهٔ تمرین نسبت به پیش‌آزمون به‌طور چشمگیری کاهش یافت. نویسندگان نتیجه گرفتند که این کاهش نشانهٔ کاهش التهاب و در نتیجه عامل کمک‌کننده به بهبودی و تسریع در بازگشت به حالت اولیه است (۳۶). سازوکار دیگری که ورزش با استفاده از آن احتمالاً بیان ژن‌های این مسیر را کاهش داده است، شامل فعال‌سازی AMPK است. ورزش می‌تواند پروتئین کیناز فعال‌شده توسط AMP را که یک حسگر انرژی و تنظیم‌کنندهٔ سوخت‌وساز سلولی است، فعال کند (۳۷). پارک و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که فعال‌سازی AMPK از طریق کاهش بیان ژن‌های هدف *STAT3* مسیر JAK/STAT را مهار می‌کند (۳۸). همسو با این نتایج می‌توان گفت اجرای برنامهٔ تمرینات ورزشی دویدن استقامتی در تحقیق حاضر، احتمالاً از طریق فعال‌سازی مسیرهای یادشده بیان ژن‌های مسیر *JAK/STAT* را کاهش داده است. سازوکار احتمالی دیگری که به‌وسیلهٔ آن برنامهٔ ورزشی دوی استقامتی می‌تواند بیان این ژن‌ها را کاهش دهد، تولید استرس اکسایشی است. اگرچه در پژوهش حاضر شاخص‌های استرس اکسایشی اندازه‌گیری نشده‌اند، مشخص است که ورزش می‌تواند استرس اکسایشی را القا کند. فان و همکاران (۲۰۱۸) دریافتند که استرس اکسایشی به‌وسیلهٔ کاهش فسفوریلاسیون STAT3 و JAK1 مسیر JAK/STAT را مهار می‌کند (۳۹) که با نتایج تحقیق حاضر موافق است. از طرف دیگر، سالین و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که ورزش تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی را افزایش می‌دهد (۴۰). ژانگ و همکاران (۲۰۱۲) در پژوهش خود نشان دادند این عمل می‌تواند بیان سرکوبگر سایتوکاین علامت‌دهی۳ (SOCS3) را فعال کرده و مسیر JAK1/STAT3 را مهار کند (۴۱). همچنین سیلوا و همکاران (۲۰۲۰) در تحقیق مروری نشان دادند که ورزش می‌تواند بیان میکرو RNA را تنظیم کند (۴۲)؛ RNA های کوچک بدون رمزنگاری بیان ژن را تنظیم می‌کنند و نشان داده شده است که دخالت در تعامل آنها با عوامل التهابی و آسیب اکسیداتیو به‌عنوان یکی از راهکارهای درمانی برای عوارض دیابت است (۴). در تحقیق سرور و همکاران (۲۰۲۱) مشخص شد که چندین میکرو RNA ها اجزای مسیر JAK/STAT را هدف قرار می‌دهد و فعالیت آن را مهار می‌کند (۴۳). در نتیجه می‌توان نتیجه گرفت که اجرای تمرینات دوی استقامتی روی نوار گردان ممکن است از طریق این سازوکار بیان ژن‌های مسیر *JAK/STAT* را مهار کرده و بنابراین در مقابله با آثار سوء ناشی از فعال‌سازی بیش‌ازحد آن مقابله کرده است. به‌طور کلی ورزش می‌تواند از طریق این سازوکارها فعالیت این مسیر را کاهش دهد و در آثار مفید آن روی سلامتی و پیشگیری از بیماری مشارکت جوید.

یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که تزریق استرپتوزوتوسین به‌منظور القای دیابت و در پی آن اختلال در مسیر JAK1/STAT3 به‌عنوان یکی از عوارض جانبی دیابت نتوانست تغییر معناداری نسبت به گروه کنترل در بیان ژن‌های این مسیر ایجاد کند. بر خلاف انتظار القای دیابت نوع ۱ با تزریق استرپتوزوتوسین موجب افزایش بیان ژن‌های *JAK1* یا *STAT3* که علامت افزایش التهاب است، نشد؛ افزایش التهاب مزمن یکی از نشانه‌های معمول در بیماری دیابت به‌شمار می‌آید. التهاب مزمن می‌تواند مسیر JAK1/STAT3 را فعال کند و به توسعهٔ بیماری‌های مختلف منجر شود. عدم تغییر بیان ژن‌های این مسیر به‌دنبال دیابت در پژوهش حاضر می‌تواند دستخوش عوامل مختلفی قرار گرفته باشد. یکی از دلایل احتمالاً کوتاه بودن طول دورهٔ مطالعه است. استوار و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که القای اختلالات عصبی ناشی از دیابت که به‌عنوان نوروپاتی دیابتی در مدل حیوانی شناخته می‌شود ۶۰ روز پس از القای دیابت توسط تزریق استرپتوزوتوسین (۶۵mg/kg) رخ می‌دهد (۴۴). همچنین نجفی و همکاران (۲۰۱۷) این مدت را هشت هفته پس از القای دیابت توسط تزریق استرپتوزوتوسین (۶۵mg/kg) ذکر کردند (۴۵). احتمالاً با افزایش طول مدت دوره بتوان به نتایج مورد انتظار در مسیر موردنظر دست یافت. از سوی دیگر، مغز از یک سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی منحصربه‌فرد برخوردار است که از آن در برابر عوامل مهاجم محافظت می‌کند (۴۶، ۴۷). این احتمال وجود دارد که عقده‌های قاعده‌ای با استفاده از این سیستم دفاعی در برابر عوارض دیابت از جمله التهاب و نتایج حاصل از آن مقاومت بیشتری نشان می‌دهند. از طرفی مسیر JAK/STAT مسیر پراهمیتی در توسعه و

نمو بافتی است و اجزای این مسیر تنظیم دقیقی که توسط مهارکننده‌های پروتئینی فعال‌شده از رطیق STAT (PIAS)[1]، پروتئین تیروزین فسفاتازها[2] و سرکوب‌کننده‌های سیگنال‌دهی سیتوکین[3] دارند (۴۸-۵۰)، توسط اعضای سایر مسیرهای سیگنالینگ، از جمله مسیرهایی که شامل ERK MAP کیناز و PI3-kinase (PI3K) نیز تنظیم می‌شوند (۵۱).

بر اساس جست‌وجوی محقق پژوهش حاضر اولین پژوهشی است که به بررسی تأثیر تمرین ورزشی دویدن استقامتی روی بیان ژن‌های مسیر *JAK/STAT* در عقده‌های قاعده‌ای موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۱ پرداخته است. روی‌هم‌رفته نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اجرای شش هفته تمرینات دویدن استقامتی موجب کاهش بیان ژن‌های *JAK1* و *STAT3* در عقده‌های قاعده‌ای موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۱ شد. در نتیجه می‌توان اجرای برنامهٔ ورزش با مشخصات تحقیق حاضر را به‌عنوان یک ابزار درمانی مؤثر نویدبخش برای مهار مسیر JAK/STAT و مقابله با عواقب ناشی از فعال‌سازی بیش‌ازحد آن پیشنهاد کرد. برنامهٔ تمرینات دویدن پیش‌رونده روی نوار گردان که در این تحقیق به‌کار گرفته شد، می‌تواند با کاهش بیان ژن‌های *JAK/STAT* احتمالاً با آثار تخریبی دیابت در عقده‌های قاعده‌ای که به مرگ سلول‌های دوپامینرژیک و در نهایت بیماری پارکینسون منجر می‌شود، مقابله کند.

تقدیر و تشکر

از زحمات خانم دکتر خدیجه نصیری که اندازه‌گیری بیان ژن‌ها را بر عهده داشتند، سپاسگزاریم.

References

1. Gurzov EN, Stanley WJ, Pappas EG, Thomas HE, Gough DJ. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes. The FEBS Journal. 2016;283(16):3002-15. doi: 10.1111/febs.13709.
2. Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Hasan IH, Al-Amin MA, Al-Ajmi HN, Mahmoud AM. Sitagliptin attenuates cardiomyopathy by modulating the JAK/STAT signaling pathway in experimental diabetic rats. Drug design, development and therapy. 2016:2095-107. doi: 10.2147/DDDT.S109287.
3. Peer ME, Fallahmohammadi Z, Akbari A. The effect of progressive endurance training and extract of black winter truffle on proteins levels and expression of hippocampus α-synuclein and HSF1 in the healthy and diabetic rats. Metabolism Open. 2023;17:100232.doi: 10.1016/j.metop.2023.100232.
4. Rasoulinejad SA, Akbari A, Nasiri K. Interaction of miR-146a-5p with oxidative stress and inflammation in complications of type 2 diabetes mellitus in male rats: Anti-oxidant and anti-inflammatory protection strategies in type 2 diabetic retinopathy. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2021;24(8):1078-86. doi: 10.22038/IJBMS.2021.56958.12706. (In presian)
5. Moshapa FT, Riches-Suman K, Palmer TM. Therapeutic targeting of the proinflammatory IL-6-JAK/STAT signalling pathways responsible for vascular restenosis in type 2 diabetes mellitus. Cardiology research and practice. 2019;2019:9846312-27. doi: 10.1155/2019/9846312.
6. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. Immunological reviews. 2009;228(1):273-87. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.
7. Yan Z, Gibson SA, Buckley JA, Qin H, Benveniste EN. Role of the JAK/STAT signaling pathway in regulation of innate immunity in neuroinflammatory diseases. Clinical immunology (Orlando, Fla). 2018;189:4-13. doi: 10.1016/j.clim.2016.09.014.
8. Hu X, li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2021;6(1):402-35. doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1
9. Moresi V, Adamo S, Berghella L. The JAK/STAT pathway in skeletal muscle pathophysiology. Frontiers in physiology. 2019;10:500-10. doi.org/10.3389/fphys.2019.00500

[1]. protein inhibitors of activated STAT (PIAS)
[2]. protein tyrosine phosphatases (PTPs)
[3]. suppressors of cytokine signaling (SOCS)

10. Zhang M, Zhou L, Xu Y, Yang M, Xu Y, Komaniecki GP, et al. A STAT3 palmitoylation cycle promotes TH17 differentiation and colitis. Nature. 2020;586(7829):434-9. doi: 10.1038/s41586-020-2799-2.
11. Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, Wei S, Zhang S, Pilon-Thomas S, et al. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. Nature medicine. 2005;11(12):1314-21. doi: 10.1038/nm1325.
12. Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. The Journal of Immunology. 2009;182(8):4499-506. doi: 10.4049/jimmunol.0802740.
13. Yang L, Shi P, Zhao G, Xu J, Peng W, Zhang J, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. Signal transduction and targeted therapy. 2020;5(1):8-43. doi.org/10.1038/s41392-020-0110-5
14. Zhang HF, Lai R. STAT3 in Cancer-Friend or Foe? Cancers. 2014;6(3):1408-40. doi: 10.3390/cancers6031408.
15. Wang H-Q, Man Q-W, Huo F-Y, Gao X, Lin H, Li S-R, et al. STAT3 pathway in cancers: Past, present, and future. MedComm. 2022;3(2):e124. doi: 10.1002/mco2.124.
16. Shao F, Pang X, Baeg GH. Targeting the JAK/STAT signaling pathway for breast cancer. Current medicinal chemistry. 2021;28(25):5137-51. doi: 10.2174/0929867328666201207202012.
17. Jain M, Singh MK, Shyam H, Mishra A, Kumar S, Kumar A, et al. Role of JAK/STAT in the Neuroinflammation and its Association with Neurological Disorders. Annals of neurosciences. 2021;28(3-4):191-200. doi: 10.1177/09727531211070532.
18. Biosa A, Outeiro TF, Bubacco L, Bisaglia M. Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Parkinson's Disease: a Molecular Point of View. Mol Neurobiol. 2018;55(11):8754-63. doi: 10.1007/s12035-018-1025-9.
19. Zhang W, Wang T, Pei Z, Miller DS, Wu X, Block ML, et al. Aggregated α-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. The FASEB Journal. 2005;19(6):533-42. doi: 10.1096/fj.04-2751com.
20. Béraud D, Maguire-Zeiss KA. Misfolded α-synuclein and toll-like receptors: therapeutic targets for Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders. 2012;18:S17-S20. doi:10.1016/S1353-8020(11)70008-6
21. Fellner L, Irschick R, Schanda K, Reindl M, Klimaschewski L, Poewe W, et al. Toll-like receptor 4 is required for α-synuclein dependent activation of microglia and astroglia. Glia. 2013;61(3):349-60. doi: 10.1002/glia.22437.
22. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. Neurology. 1988;38(8):1285-91. doi: 10.1212/wnl.38.8.1285.
23. Lecours C, Bordeleau M, Cantin L, Parent M, Paolo TD, Tremblay M. Microglial Implication in Parkinson's Disease: Loss of Beneficial Physiological Roles or Gain of Inflammatory Functions? Frontiers in cellular neuroscience. 2018;12:282-90. doi.org/10.3389/fncel.2018.00282
24. Moehle MS, West AB. M1 and M2 immune activation in Parkinson's disease: foe and ally? Neuroscience. 2015;302:59-73. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.11.018.
25. Allen Reish HE, Standaert DG. Role of α-synuclein in inducing innate and adaptive immunity in Parkinson disease. Journal of Parkinson's disease. 2015;5(1):1-19. doi: 10.3233/JPD-140491.
26. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. International immunopharmacology. 2020;80:106210. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106210.
27. O'Shea JJ, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. Immunity. 2012;36(4):542-50. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.014.
28. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. Annu Rev Med. 2015;66:311-28. doi: 10.1146/annurev-med-051113-024537.

29. Rinder MR, Miller TR, Ehsani AA. Effects of endurance exercise training on left ventricular systolic performance and ventriculoarterial coupling in patients with coronary artery disease. American heart journal. 1999;138(1):169-74. doi: 10.1016/s0002-8703(99)70264-4.
30. Aly YE, Abdou AS, Rashad MM, Nassef MM. Effect of exercise on serum vitamin D and tissue vitamin D receptors in experimentally induced type 2 Diabetes Mellitus. Journal of advanced research. 2016;7(5):671-9. doi: 10.1016/j.jare.2016.07.001.
31. Sticka KD, Schnurr TM, Jerome SP, Dajles A, Reynolds AJ, Duffy LK, et al. Exercise increases glucose transporter-4 levels on peripheral blood mononuclear cells. Medicine and science in sports and exercise. 2018;50(5):938-44. Doi: 10.1249/MSS.0000000000001528.
32. Yi X, Gao H, Chen D, Tang D, Huang W, Li T, et al. Effects of obesity and exercise on testicular leptin signal transduction and testosterone biosynthesis in male mice. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2017;312(4):R501-R10. Doi.org/10.1152/ajpregu.00405.2016
33. Zar A, Ahmadi F, Karimi F, Ahmadi M, Ramsbottom R. Effect of Resistance Training and Spirulina platensis on Expression of IL-6, Gp130 Cytokines, JAK-STAT Signaling in Male Rats Skeletal Muscle. Molecular & Cellular Biomechanics. 2022;19(1):51-59. Doi.org/10.32604/mcb.2022.018345
34. Kurd M, Valipour Dehnou V, Tavakoli SA, Gahreman DE. Effects of endurance training on hippocampus DJ-1, cannabinoid receptor type 2 and blood glucose concentration in diabetic rats. Journal of Diabetes Investigation. 2019;10(1):43-50. Doi: 10.1111/jdi.12868.
35. Jelodar G, Mohammadi M, Akbari A, Nazifi S. Cyclohexane extract of walnut leaves improves indices of oxidative stress, total homocysteine and lipids profiles in streptozotocin-induced diabetic rats. Physiological reports. 2020;8(1):e14348. Doi: 10.14814/phy2.14348
36. Amin MN, El-Mowafy M, Mobark A, Abass N, Elgaml A. Exercise-induced downregulation of serum interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in Egyptian handball players. Saudi Journal of Biological Sciences. 2021;28(1):724-30. Doi: 10.1016/j.sjbs.2020.10.065
37. Musi N, Fujii N, Hirshman MF, Ekberg I, Froberg S, Ljungqvist O, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. Diabetes. 2001;50(5):921-7. Dio:10.2337/diabetes.50.5.921.
38. Park S, Lee H-J, Jeong S-J, Song HS, Kim M, Lee H-J, et al. Inhibition of JAK1/STAT3 signaling mediates compound K-induced apoptosis in human multiple myeloma U266 cells. Food and chemical toxicology. 2011;49(6):1367-72. doi: 10.1016/j.fct.2011.03.021.
39. Fan J, Chen Q, Wei L, Zhou X, Wang R, Zhang H. Asiatic acid ameliorates CCl4-induced liver fibrosis in rats: involvement of Nrf2/ARE, NF-κB/IκBα, and JAK1/STAT3 signaling pathways. Drug Design, Development and Therapy. 2018:3595-605. doi: 10.2147/DDDT.S179876
40. Sahlin K, Shabalina IG, Mattsson CM, Bakkman L, Fernström M, Rozhdestvenskaya Z, et al. Ultraendurance exercise increases the production of reactive oxygen species in isolated mitochondria from human skeletal muscle. Journal of applied physiology. 2010;108(4):780-7. doi: 10.1152/japplphysiol.00966.2009
41. Zhang W-N, Wang L, Wang Q, Luo X, Fang D-F, Chen Y, et al. CUEDC2 (CUE domain-containing 2) and SOCS3 (suppressors of cytokine signaling 3) cooperate to negatively regulate Janus kinase 1/signal transducers and activators of transcription 3 signaling. Journal of Biological Chemistry. 2012;287(1):382-92. doi: 10.1074/jbc.M111.276832
42. da Silva FC, da Rosa Iop R, Andrade A, Costa VP, Gutierres Filho PJB, da Silva R. Effects of physical exercise on the expression of MicroRNAs: a systematic review. The Journal of Strength & Conditioning Research. 2020;34(1):270-80. doi: 10.1519/JSC.0000000000003103.
43. Sarwar A, Wang B, Su Q, Zhang Y. MiRNAs directly targeting the key intermediates of biological pathways in pancreatic cancer. Biochemical Pharmacology. 2021;189:114357. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114357

44. Ostovar M, Akbari A, Anbardar MH, Iraji A, Salmanpour M, Ghoran SH, et al. Effects of Citrullus colocynthis L. in a rat model of diabetic neuropathy. Journal of Integrative Medicine. 2020;18(1):59-67. doi: 10.1016/j.joim.2019.12.002.
45. Najafi R, Hosseini A, Ghaznavi H, Mehrzadi S, Sharifi AM. Neuroprotective effect of cerium oxide nanoparticles in a rat model of experimental diabetic neuropathy. Brain Research Bulletin. 2017;131:117-22. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.03.013.
46. Akbari A, Jelodar G, Nazifi S. The proposed mechanisms of radio frequency waves (RFWs) on nervous system functions impairment. Comparative Clinical Pathology. 2016;25:1289-301. doi.org/10.1007/s00580-015-2096-x
47. Akbari A, Jelodar G, Nazifi S, Sajedianfard J. An overview of the characteristics and function of vitamin C in various tissues: relying on its antioxidant function. 2016;18(11):e4037. doi.org/10.17795/zjrms-4037. (In presian)
48. Hebenstreit D, Horejs-Hoeck J, Duschl A. JAK/STAT-dependent gene regulation by cytokines. Drug news & perspectives. 2005;18(4):243-9. doi: 10.1358/dnp.2005.18.4.908658.
49. Shuai K. Regulation of cytokine signaling pathways by PIAS proteins. Cell research. 2006;16(2):196-202. doi: 10.1038/sj.cr.7310027.
50. Krebs DL, Hilton DJ. SOCS proteins: negative regulators of cytokine signaling. Stem cells. 2001;19(5):378-87. doi.org/10.1634/stemcells.19-5-378
51. Harrison DA. The Jak/STAT pathway. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2012;4(3):1-4. doi: 10.1101/cshperspect.a011205.