



Research Paper

The effect of resistance and high intensity interval training on the expression of Semaphorin 3C and Lipocalin 2 in the subcutaneous fat tissue of obese elderly rats



Mina Tafazoli¹, Sadegh Cheragh-Birjandi^{2*}

Received: May 28, 2024

Revised: Aug 14, 2024

Accepted: Aug 15, 2024

Article info

1. MSc in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.
2. Assistant Professor at Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

Extended Abstract

Background and Aim: Aging is a complex and gradual process that leads to a decline in physiological function and an increased the chronic diseases. Obesity, as a chronic inflammatory condition, is an accelerator of aging and could affects metabolism, appetite, insulin sensitivity, and fat distribution through the secretion of adipokines. Among adipokines, Semaphorin C3 (Sema3C) and Lipocalin 2 (LCN2) play an important roles in the pathophysiology of obesity and metabolic disorders. Studies have reported increased expression of these two proteins in conditions of obesity and aging. Despite nutritional and pharmacological treatments, exercise—particularly resistance training (RT), endurance training, and high-intensity interval training (HIIT)—has been identified as the most effective strategy for reducing the negative effects of obesity in old age. These exercises play a key role in improving metabolism and preventing premature aging by enhancing body composition, reducing inflammation, and regulating adipokines, including Sema3C and LCN2. The present study aims to investigate the effects of RT and HIIT on the expression of these adipokines in the adipose tissue of obese aged mice.

Materials and Methods: This experimental study was conducted on 30 elderly male Wistar rats (aged 20–22 months) at the Islamic Azad University, Bojnourd branch. The animals were maintained under controlled conditions: temperature of 25±3 C, humidity of 55–60%, and a 12:12 hour light-dark cycle for one week of acclimation. Following acclimation, to induce obesity, the rats were fed a high-fat diet (HFD) consisting of 40%

*Corresponding Author Address:
Department of Physical Education
and Sport Sciences, Bojnourd
Branch, Islamic Azad University,
Bojnourd, Iran;
Email: s_birjandi2001@yahoo.com

Cite this article:

Tafazoli M, Cheragh-Birjandi S. The effect of resistance and high intensity interval training on the expression of Semaphorin 3C and Lipocalin 2 in the subcutaneous fat tissue of obese elderly rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2026;14(37):104-119. <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2024.7690.1877>



fat, 13% protein, and 47% carbohydrate for eight weeks. Rats with a Lee index greater than 310 were designated as obese and randomly divided into three groups of 10: obese control (OC), RT, and HIIT. The RT protocol involved ladder climbing with a tail attachment, starting at 30% of body weight and progressively increasing up to 200% of body weight. The HIIT protocol consisted of short-duration sprints at 85–90% of maximal velocity interspersed with active recovery periods. Moreover, the control group underwent no exercise but was exposed to the sound of the treadmill motor only. Forty-eight hours after the final training session, and after an eight-hour of fasting, the rats were anesthetized, and subcutaneous fat samples were collected for RNA extraction and cDNA synthesis. The gene expression of *Sema3C* and *LCN2* was quantified using Real-time-PCR, with β -Actin serving as the reference gene for normalization. The data were entered into SPSS version 25 and analyzed using descriptive statistics, Shapiro-Wilk test (for normality), Levene's test (for homogeneity of variances), one-way analysis of variance (ANOVA), and Tukey's post-hoc test, with the significance level set at $p \leq 0.05$.

Findings: The ANOVA test showed the expression of *Sema3C* ($p=0.001$), *LCN2* ($p=0.01$), and the Lee index ($p=0.001$) were significant differences between the RT, HIIT, and OC groups. Moreover, the results of Tukey's post hoc test indicated a significant difference between the RT and HIIT groups compared to the OC group in the dependent variables. Specifically, the expression of *Sema3C* ($p=0.001$), *LCN2* ($p=0.003$), and the Lee index ($p=0.001$) were significantly decreased in the training groups compared to the OC group. However, no significant differences were observed between the RT and HIIT groups in the expression of *Sema3C* ($p=0.12$), *LCN2* ($p=0.08$), and the Lee index ($p=0.10$).

Table 1. Description (Mean \pm SD) and comparison of the dependent variables in study groups

Variables	OC	HIIT	RT	ANOVA (F, p)
Semaphorin 3C	1.00 \pm 0.23	0.75 \pm 0.17	0.81 \pm 0.20	F = 8.24, p = 0.001*
Lipocalin 2	1.00 \pm 0.14	0.78 \pm 0.22	0.69 \pm 0.25	F = 7.56, p = 0.01*

*Indicator of significant difference between groups at $p < 0.05$ level. OC: Obese control; HIIT: High-intensity interval training; RT: Resistance training.

Conclusion: The results of this study demonstrated that eight weeks of both RT and HIIT led to a significant down regulation in the gene expression of *Sema3C* and *LCN2*, alongside a meaningful reduction in the Lee index in obese aged male rats. The *Sema3C* gene, a member of the Class 3 semaphorin family, is recognized as a novel adipokine that is implicated in body weight alterations, insulin resistance, and adipose tissue structure. Limited research has previously explored the direct effect of exercise on *Sema3C*. The current findings align with reports from Supriya et al. (2023) and Saeedi et al. (2023), who documented a significant decrease in *Sema3C* expression following twelve weeks of CrossFit or high-intensity functional training in obese human subjects. Furthermore, other existing literature indicates that endurance and HIIT exercise protocols are associated with reduced levels of related Semaphorins, such as *Sema3A*, *Sema3B*, and *Sema3G*, in laboratory animals, contributing to improved metabolic parameters (Liu et al., 2020; Ghadiri Haramati et al., 2017). Therefore, it is hypothesized that the reduction observed in *Sema3C* and other semaphorins primarily results from the decrease in overall fat mass, given that adipose tissue serves as the main secretory source for these adipokines. Conversely, the *LCN2* gene is recognized as a key inflammatory marker and an oxidative stress response factor whose levels typically escalate in conditions of obesity, aging, and metabolic diseases. The observation in this research of a decrease in *LCN2* expression is consistent with reports by Esmaeili et al. (2018) and Fattahpour Marandi et al. (2023), also noted a significant reduction following aerobic and RT protocols. A potential mechanism for this downregulation involves the suppression of the inflammatory nuclear factor-kappa B (NF- κ B) pathway, which is activated under oxidative conditions and drives *LCN2* expression; conversely, physical activity suppresses this pathway, consequently reducing

inflammation and enhancing insulin sensitivity. In line with these molecular changes, the significant decrease in the Lee index observed in this study indicates reduced body fat mass and improved metabolic status in elderly obese rats. In conclusion, consistent, structured regular exercise, whether RT or HIIT, can substantially improve the metabolic function of adipose tissue during senescence by downregulating genes associated with inflammation and insulin resistance, thereby potentially preventing the onset of obesity-related metabolic disorders.

Key words: Exercise training, Semaphorin 3C, Lipocalin 2, Lee index, Obesity.

Compliance with Ethical Guidelines: All experimental procedures were conducted in accordance with ethical guidelines for animal research and were approved by the Ethics Committee of Bojnourd Azad University (Approval Code: IR.IAU.BOJNOURD.REC.1402.004). All procedures were performed minimizing pain and distress to the animals.

Funding: This research is based on a master's thesis from a student at the Islamic Azad University, Bojnourd Branch, and was conducted without any financial support.

Conflicts of interest: There are no conflicts of interest regarding this article.



مقاله پژوهشی

تأثیر تمرینات مقاومتی و تناوبی شدید بر بیان سمافورین 3C و لیپوکالین ۲ در بافت چربی زیرجلدی رت‌های سالمند چاق

مینا تفضلی^۱، صادق چراغ بیرجندی^{۲*}

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۲۵

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۰۵/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۰۸

اطلاعات مقاله

چکیده

زمینه و هدف: سمافورین ۳C و لیپوکالین ۲ نوعی آدیپوکاین نسبتاً جدید هستند که از بافت چربی ترشح می‌شوند و با التهاب خفیف، چاقی و سندرم متابولیک ارتباط نزدیکی دارند. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی و تناوبی شدید بر بیان سمافورین 3C، لیپوکالین ۲ و شاخص لی در رت‌های سالمند چاق است. **روش تحقیق:** در این مطالعه تجربی، ۳۰ سر رت نر سالمند نژاد ویستار با میانگین سنی ۲۰-۲۲ ماه و میانگین وزن اولیه 250 ± 20 گرم، پس از رسیدن به حد وزنی مطلوب به سه گروه کنترل، تمرین تناوبی شدید و تمرین مقاومتی (هر گروه ۱۰ سر) تقسیم شدند. پروتکل تمرینات مقاومتی شامل هشت هفته و هفته‌ای پنج جلسه صعود از یک نردبان یک متری با ۲۶ پله و پروتکل تمرینات تناوبی شدید شامل سه قسمت گرم کردن، بدنه اصلی متشکل از تکرارهای تناوبی و سرد کردن بود. برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های سمافورین 3C و لیپوکالین ۲ بافت چربی از روش Real Time-PCR استفاده شد. از روش آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ استفاده شد. **یافته‌ها:** نتایج پژوهش حاضر نشان داد هر دو مدل تمرین مقاومتی و تناوبی شدید سبب کاهش معنی‌دار بیان ژن سمافورین 3C، لیپوکالین ۲ و شاخص لی نسبت به گروه کنترل شد، اما تفاوتی بین گروه‌های تجربی مشاهده نشد. **نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد که تمرینات ورزشی مقاومتی و تناوبی شدید با تأثیر مثبت بر بیان ژن سمافورین 3C، لیپوکالین ۲ و شاخص لی می‌توانند به عنوان راهکار موثر در زمینه افزایش لیپولیز و کاهش اختلالات مرتبط با اضافه وزن و چاقی؛ در نظر گرفته شوند.

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

* آدرس نویسنده مسئول:
بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی؛
پست الکترونیک:
s_birjandi2001@yahoo.com

چاقی.

مقدمه

سالمندی یک فرایند پیچیده بیولوژیکی چند وجهی است که سبب کاهش تدریجی در عملکرد فیزیولوژیکی بدن شده و معمولاً باعث ابتلا به بیماری‌های مزمن می‌شود. به‌علاوه، چاقی با تسریع پیری در ارتباط است (۱) و بیماری التهابی مزمن است که با تجمع بیش از حد بافت چربی و عدم تعادل انرژی همراه است (۲). بافت چربی به‌عنوان ارگان قدرتمند اندوکرائینی^۱ می‌تواند اثرات سیستمیک خود را با تولید و ترشح موادی به نام آدیپوکاین^۲ ظاهر سازد (۳). آدیپوکاین‌ها اهداف درمانی امیدوارکننده‌ای برای چاقی و اختلالات متابولیک هستند زیرا اشتها و سیری، مصرف انرژی، فشار خون، عملکرد اندوتلیال، حساسیت به انسولین، چربی‌زایی، توزیع چربی و ترشح انسولین را تنظیم می‌کنند (۴). در بین آدیپوکاین‌های جدید، سمافورین 3C^۳ (Sema3C) علاوه بر نقش در توسعه سیستم عصبی^۴، قلبی تنفسی^۵ و متابولیسم در پاتوفیزیولوژی چاقی و بیماری‌های وابسته به آن، پوکی استخوان و انواع سرطان نقش دارد (۵). به‌نظر می‌رسد که Sema3C با تغییرات وزن، هیپرتروفی^۶ سلول‌های چربی، فیبروز چربی و مقاومت به انسولین^۷ کل بدن (در انسان) ارتباط معنی‌داری دارد (۶). سمافورین^۸ پروتئین‌های سیگنال دهنده خارج سلولی متشکل از هشت کلاس (Sema 1-8) هستند که نقش مهمی در رشد و نگهداری اندام‌ها و بافت‌های مختلف از جمله سیستم‌های قلبی-عروقی، ایمنی، غدد درون‌ریز، کبدی، کلیوی، تنفسی و اسکلتی عضلانی ایفا می‌کنند (۷). زیرخانواده سمافورین کلاس ۳ (Sema3A-3G) در چاقی و اختلالات متابولیک درگیر است و از نوروپیلین‌ها^۹ و پلکسین‌ها^{۱۰} به‌عنوان گیرنده‌های^{۱۱} اتصال اصلی خود استفاده می‌کند (۸). بافت چربی سفید انسان^{۱۲} (WAT) منبع مهمی از Sema3C است و بیان بیشتر در سندرم چاقی و متابولیک مشاهده می‌شود، که نشان می‌دهد Sema3C نقش پاتوفیزیولوژیکی را در WAT انسانی ایفا می‌کند (۴). همچنین مشاهده شده است Sema3C ارتباط مثبت زیادی با شاخص‌های اندازه‌گیری بافت چربی از قبیل شاخص توده بدنی^{۱۳}، وزن (گرم) / طول

بدن (سانتی‌متر مربع) و شاخص لی^{۱۴} دارد (۵). لیپوکالین^{۱۵} (LCN2) یک پروتئین در گردش ۲۵ کیلو دالتون از ابرخانواده لیپوکالین است (۹). LCN2 یک آدیپوکاین مشتق از بافت چربی است و در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و التهابی و پیش‌برد متابولیسم بدن نقش دارد (۱۰). LCN2 در متابولیسم گلوکز، چربی، مقاومت به انسولین و التهاب نیز دخیل است (۱۱). علاوه بر این، LCN2 با ایجاد بیماری‌های متابولیک مرتبط با چاقی هم مرتبط است (۱۲). تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که بیان LCN2 در جوندگان چاق یا دیابتی و افراد سالمند افزایش می‌یابد (۱۳) و لذا سرکوب LCN2 می‌تواند پیری و مقاومت به انسولین ناشی از چاقی را کاهش دهد (۱۴).

با وجود توصیه‌های تغذیه‌ای و دارویی، امروزه بیان می‌شود که یکی از مؤثرترین راهکارها برای کاهش اثرات چاقی در دوران سالمندی تمرینات ورزشی است. مطالعات اخیر نشان داده است که انواع فعالیت‌های ورزشی با افزایش سنتز پروتئین عضلانی و بیوژنز میتوکندری، افزایش چربی قهوه‌ای، کاهش چربی سفید و همچنین کاهش عوامل التهابی و نشانگرهای استرس اکسیداتیو؛ همراه است (۱۵). چاقی به‌تنهایی می‌تواند سبب افزایش پنج برابری خطر توسعه ضعف و سستی ناشی از افزایش سن در مقایسه با هم‌تایان سالم و غیر چاق گردد (۱۶). در گذشته تصور می‌شد که صرفاً تمرینات هوازی باعث کاهش وزن بدن می‌شوند، اما اخیراً گرایش به فعالیت‌های مقاومتی افزایش یافته و ثابت شده است که تمرینات مقاومتی^{۱۶} (RT) نیز باعث کاهش وزن می‌شوند (۱۷). تمرینات مقاومتی توده عضلانی را حفظ و گسترش می‌دهد و قدرت عضلانی را بهبود می‌بخشد. همچنین باعث افزایش تراکم استخوان، کاهش فشار خون، کاهش بافت چربی و بهبود عملکردهای حرکتی می‌گردد. به‌علاوه پیشگیری و بهبود بسیاری از وضعیت‌ها همچون مقاومت به انسولین به‌خصوص در سالمندی از دیگر فواید این نوع تمرینات می‌باشد (۱۱). امروزه برنامه‌های تمرینی که شامل ترکیبی از تمرینات استقامتی^{۱۷} (ET) و RT می‌شوند، به‌طور گسترده‌ای برای کنترل وزن توصیه

1. Endocrine

2. Adipokine

3. Semaphorin 3C

4. Nervous

5. Cardiorespiratory

6. Hypertrophy

7. Insulin resistance

8. Semaphorins

9. Neuropilin

10. Plexin

11. Receptors

12. White adipose tissue

13. Body mass index

14. LEE index

15. Lipocalin 2

16. Resistance training

17. Endurance training

آغاز گردید؛ به این صورت که به ازای هر ۱۰۰ گرم از وزن رت، پنج گرم غذا براساس وزن کشتی، داده شد. ترکیبات رژیم غذایی پرچرب شامل ۴۰ درصد چربی (۲۰ درصد روغن سویا و ۲۰ درصد چربی حیوانی) ۱۳ درصد پروتئین و ۴۷ درصد کربوهیدرات بود (۲۴). که از شرکت زیست فناوریان رویان ایمن تهیه شد و طی هشت هفته تمامی ۳۰ سر رت از این رژیم استفاده کردند. رت‌هایی که شاخص لی (ریشه سوم وزن بدن (گرم) / طول بدن (سانتی‌متر) ضربدر ۱۰۰۰) بالاتر از ۳۱۰ داشتند، به‌عنوان رت‌های چاق گروه‌بندی شدند (۲۵). رت‌های چاق به‌طور تصادفی به سه گروه ۱۰ تایی شامل گروه کنترل^۴ (OC)، گروه RT و HIIT تقسیم شدند و به مدت هشت هفته تمرینات را انجام دادند. رت‌ها همراه با انجام تمرینات، مصرف غذای پرچرب را ادامه دادند. همه مراحل مربوط به کار با حیوانات با توجه به دستورالعمل اخلاقی و مجوز معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، با کد اخلاق IR.IAU.BO-JNOURD.REC.1402.004 انجام شد.

جزئیات تمرینات ورزشی اجراشده: برنامه تمرینات مقاومتی شدید مطابق جدول یک شامل هشت هفته و هفته‌ای پنج جلسه صعود از یک نردبان یک متری با ۲۶ پله و شیب ۹۰ درجه نسبت به زمین اجرا شد. در این تمرین، پس از بستن وزنه به دم رت‌ها، آن‌ها وادار به صعود از نردبان می‌شدند. در سرتاسر تمرین، رت‌ها برای بالا رفتن از نردبان با اشاره به دم تحریک می‌شدند و محرک غذایی یا الکتریکی استفاده نمی‌شد. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته شده به رت‌ها ۳۰ درصد وزن بدن بود که به تدریج افزایش یافته و به حدود ۲۰۰ درصد وزن بدن آن‌ها در هفته پایانی رسید. یک تکرار موفق وقتی بود که حیوان بتواند پله‌ها را کامل و در زمان حدود هشت ثانیه بالا برود. تمرینات در سه نوبت چهار تکراری انجام شد و سه دقیقه استراحت بین نوبت‌ها و حدود ۱۰ ثانیه بین تکرارها در نظر گرفته شد (۲۶).

برنامه HIIT شامل سه قسمت گرم کردن، بدنه اصلی متشکل از تکرارهای تناوبی و سرد کردن مطابق جدول دو اجرا شد. جهت اندازه‌گیری سرعت بیشینه رت‌های سالمند، در ابتدا رت‌ها جهت گرم کردن به مدت پنج

می‌شوند (۱۷). از جهت مبانی نظری، تمرینات تناوبی شدید^۱ (HIIT) به‌طور نسبی در دوره‌های کوتاه و برای چندین هفته یا ماه انجام می‌شوند و سبب سازگاری‌های آنزیمی در هر سه سیستم تولید انرژی می‌گردند (۱۸). شاید برجسته‌ترین خصوصیت HIIT این باشد که این تمرینات به زمان و حجم تمرین هفتگی کمتری در مقایسه با ET نیاز دارد (۱۹). پژوهش‌ها نشان می‌دهند که HIIT یک استراتژی ورزشی کارآمد برای بهبود سلامت قلبی-عروقی، متابولیسم و تناسب اندام است (۲۰). نام و دیگران (۲۰۲۰) نتیجه گرفتند که برنامه ET هشت هفته‌ای باعث بهبود ترکیب بدن و پارامترهای متابولیک و کاهش سطح سرمی Sema3C و دیگر آدیپوکاین‌ها در مردان جوان چاق می‌شود (۶). در مقابل سزگین^۲ و دیگران (۲۰۲۰) گزارش کردند که پس از هشت هفته فعالیت ورزشی، سطح Se-ma3E تنها در افراد چاق درجه یک، به‌طور قابل توجهی افزایش یافت (۲۱). احمدی و دیگران (۲۰۲۴) گزارش کردند که هشت هفته HIIT منجر به کاهش معنی‌دار LCN2 در موش‌های چاق مبتلا به دیابت شد (۲۲). اما پونزتی^۳ و دیگران (۲۰۲۲) دریافتند LCN2 پس از ورزش با شدت بالا در انسان افزایش می‌یابد و بر بیان و تمایز ژن عضله‌ای در موش تأثیر می‌گذارد (۲۳).

با توجه به محدود بودن تحقیقات و وجود ناهم‌سویی در مورد تأثیر تمرینات متفاوت بر Sema3C و LCN2، مطالعه حاضر با هدف تأثیر RT و HIIT بر بیان Sema3C و LCN2 در بافت چربی رت‌های سالمند چاق انجام شد.

روش تحقیق

این مطالعه از نوع تجربی است که بر روی رت‌های نر سالمند نژاد ویستار در آزمایشگاه دانشگاه آزاد بجنورد انجام شد. تعداد ۳۰ سر رت نر با میانگین سنی ۲۰-۲۲ ماه و میانگین وزن اولیه 20 ± 250 گرم در قفس‌های پلی کربنات شفاف به طول ۳۰، عرض ۱۵ و ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر و با شرایط کنترل شده محیطی، با میانگین دمای 25 ± 3 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ تا ۶۰ درصد، و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی)؛ نگهداری شدند. پس از یک هفته آشناسازی حیوانات با محیط، شروع روند تغییر تغذیه

1. High intensity interval training

3. Ponzetti

2. Sezgin

4. Obesity control

جدول ۱. جزئیات برنامه RT شدید اجرا شده

هفته ها	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
شدت (درصد وزن بدن)	۳۰	۷۰-۸۰	۱۰۰	۱۲۰-۱۳۰	۱۴۰-۱۵۰	۱۷۰-۱۷۵	۱۸۰-۱۹۰	۲۰۰

سه دقیقه با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد سرعت بیشینه برای رت‌ها در نظر گرفته شد. بدنه اصلی تمرین نیز در قالب دویدن روی نوارگردان با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد سرعت بیشینه در چهار تا شش تکرار بود. به‌علاوه، تناوب‌های دو دقیقه‌ای استراحت فعال شامل دویدن‌های ادامه‌دار روی نوارگردان با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد سرعت بیشینه بود که میان وهله‌های فعالیت‌های اعمال گردید (۲۸).

دقیقه بر روی نوارگردان با سرعت شش متر بر دقیقه و شیب صفر درجه دویند. در ادامه سرعت نوارگردان هر سه دقیقه، سه متر بر دقیقه افزایش یافت تا وقتی که رت‌ها به واماندگی رسیده و توان ادامه دادن را نداشته باشند. ملاک رسیدن به سرعت بیشینه، عدم توانایی رت‌ها در ادامه دادن پروتکل تمرینی با افزایش سرعت و برخورد سه بار پشت سر هم در فاصله یک دقیقه به انتهای نوارگردان بود (۲۷). تمرینات در مرحله گرم و سرد کردن به مدت

جدول ۲. جزئیات برنامه HIIT اجرا شده

هفته ها	گرم کردن	تمرین تناوبی شدید	استراحت فعال	سرد کردن
اول و دوم	سه دقیقه ۴۵-۵۰ درصد سرعت بیشینه ۱۰ متر در دقیقه	چهار تکرار دو دقیقه ای تمرینی ۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه ۳۰ متر در دقیقه	چهار تکرار دو دقیقه ای تمرینی ۴۵-۵۰ درصد سرعت بیشینه ۱۶ متر در دقیقه	سه دقیقه ۴۵-۵۰ درصد سرعت بیشینه ۱۰ متر در دقیقه
سوم، چهارم و پنجم	سه دقیقه ۴۵-۵۰ درصد سرعت بیشینه ۱۰ متر در دقیقه	پنج تکرار دو دقیقه ای تمرینی ۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه ۳۲ متر در دقیقه	پنج تکرار دو دقیقه ای تمرینی ۴۵-۵۰ درصد سرعت بیشینه ۱۸ متر در دقیقه	سه دقیقه ۴۵-۵۰ درصد سرعت بیشینه ۱۰ متر در دقیقه
ششم، هفتم و هشتم	سه دقیقه ۴۵-۵۰ درصد سرعت بیشینه ۱۰ متر در دقیقه	شش تکرار دو دقیقه ای تمرینی ۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه ۳۴ متر در دقیقه	شش تکرار دو دقیقه ای تمرینی ۴۵-۵۰ درصد سرعت بیشینه ۲۰ متر در دقیقه	سه دقیقه ۴۵-۵۰ درصد سرعت بیشینه ۱۰ متر در دقیقه

آزمایشگاه منتقل شدند. استخراج RNA از نمونه‌ها توسط کیت استخراج RNA (پارس توس-ایران) انجام شد. سپس با استفاده از کیت ساخت cDNA (پارس توس-ایران) نمونه‌های RNA توسط دستگاه ترموسایکلر (PCR) به cDNA تبدیل شدند. توالی پرایمرهای مربوط به Sema3C و LCN2 در جدول سه آورده شده است. میزان بیان ژن‌های مورد نظر با استفاده از روش Rael-time PCR با استفاده از رنگ SYBR Green اندازه‌گیری شدند. در انتها، داده‌های حاصل با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه و میزان بیان ژن‌های هدف با نتیجه حاصل از ژن رفرنس β -Actin نرمالیزه شدند. روش‌های آماری: پس از جمع‌آوری داده‌ها و ورود اطلاعات به نرم‌افزار آماری SPSS^۱ نسخه ۲۵، داده‌های خام مورد

گروه کنترل تحت برنامه تمرین نبود، اما به علت همسان کردن دریافت استرس احتمالی ناشی از صدای نوارگردان، هنگام دویدن گروه‌های تمرینی، قفس‌های نگهداری رت‌های گروه کنترل (بدون وجود آب و غذا) در مجاورت نوارگردان قرار می‌گرفت.

نحوه بررسی بیان ژن‌ها: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و هشت ساعت ناشتایی، رت‌ها از طریق تزریق داخل صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند سپس شکافی در شکم رت‌ها ایجاد شده و بافت‌برداری چربی زیر جلدی انجام شد. نمونه‌ها برای تجزیه و تحلیل ابتدا در فریزر -۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری و سپس به

1. Statistical package for the social sciences

جدول ۳. پرایمرهای مورد استفاده در روش Rael-time PCR

PCR Product	TM (°C)	هدف	پرایمر
۲۰۰	۵۹.۵۶ ۵۸.۱۱	Sema3C	F: CGCGAGTACAACCTTCTTGC R: ATACCCACCATCACACCCTG
۲۰۴	۵۸.۱۴ ۵۸.۹۰	LCN2	F: GGGAGCATCTCTCGGTCTATG R: TATCTCAGCTACCCATCCAGG

تجزیه و تحلیل قرار گرفتند، به طوری که برای محاسبه شاخص‌های گرایش مرکزی و پراکندگی و رسم نمودارهای متغیرها از آمار توصیفی استفاده شد. پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک^۱، بررسی همگن بودن داده‌ها توسط آزمون لون^۲، مقایسه تفاوت‌های بین گروهی از تحلیل واریانس یک طرفه^۳ و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. آزمون فرضیه‌ها با سطح معنی‌داری $p \leq 0.05$ انجام گرفت.

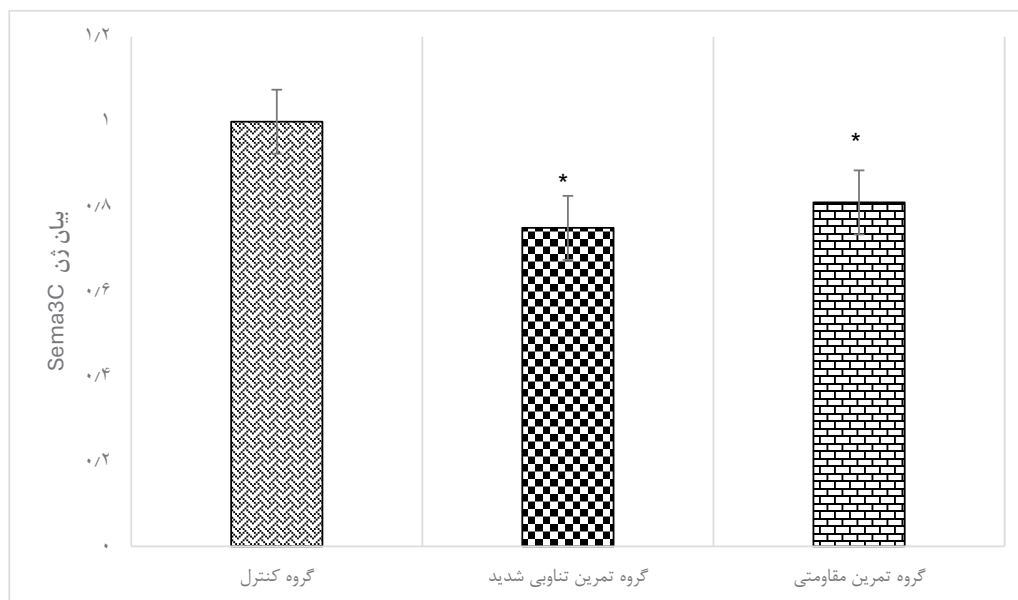
یافته‌ها

میانگین وزن گروه‌ها پس از دوره القای چاقی و همچنین پس از انجام تمرینات و پیش از بافت برداری در جدول چهار ارائه شده است. تغییرات بیان ژن Sema3C، LCN2 و شاخص لی رت‌ها در شکل‌های یک تا سه نشان داده شده است.

جدول ۴. میانگین \pm انحراف استاندارد وزن رت‌ها (گرم) در گروه‌های تعریف شده پس از القای چاقی و پیش از بافت برداری

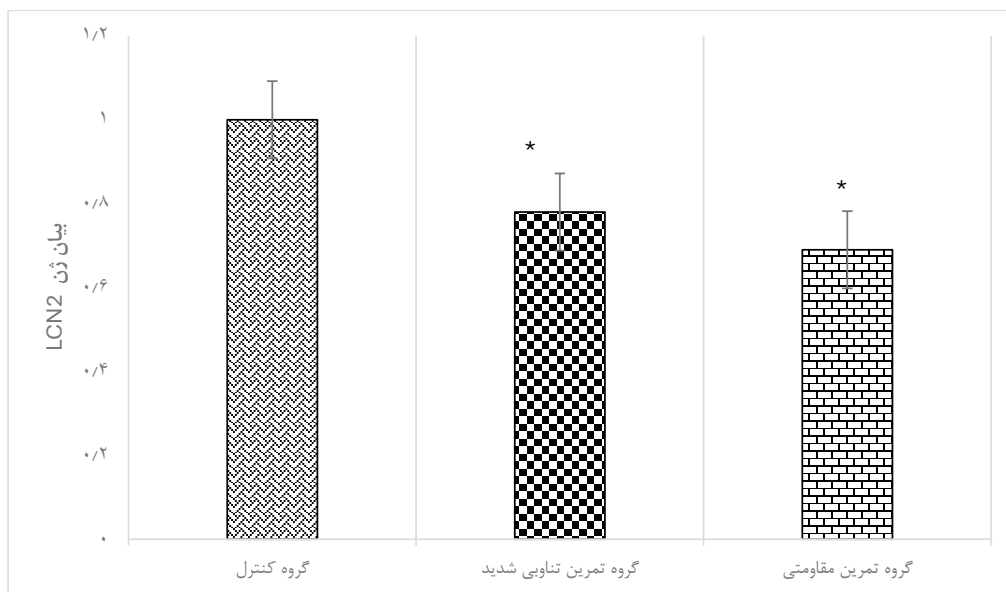
جدول ۴. میانگین \pm انحراف استاندارد وزن رت‌ها (گرم) در گروه‌های تعریف شده پس از القای چاقی و پیش از بافت برداری

پیش از بافت برداری	پس از القاء چاقی	دوره	گروه‌ها
۴۶۱/۱۱ \pm ۳۷/۹۴	۳۵۰/۸ \pm ۴۷/۶۵	کنترل (OC)	
۳۳۵/۱۴ \pm ۶/۱	۳۴۸/۱۰ \pm ۱۳/۳	تمرین مقاومتی (RT)	
۳۱۰/۵۵ \pm ۳۲/۹۴	۳۳۴/۴۴ \pm ۳۶/۰۶	تمرین تناوبی شدید (HIIT)	



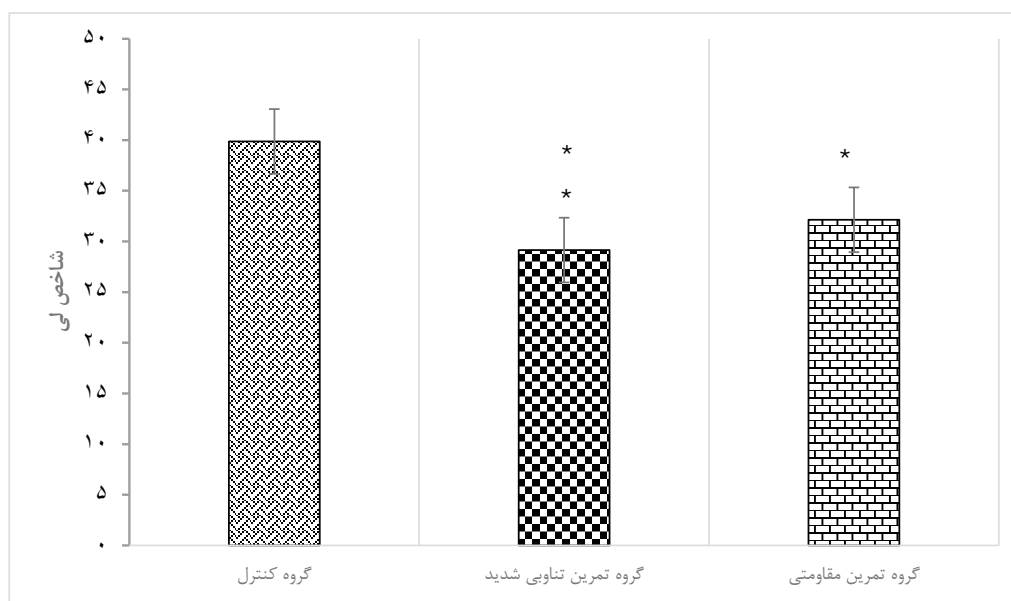
شکل ۱. تغییرات بیان ژن Sema3C در گروه‌های مورد مطالعه

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل در سطح $p \leq 0.05$.



شکل ۲. تغییرات بیان ژن LCN2 در گروه‌های مورد مطالعه

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل در سطح $p \leq 0.05$.



شکل ۳. تغییرات شاخص لی در گروه‌های مورد مطالعه

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل در سطح $p \leq 0.05$.

در گروه‌های تمرین نسبت به OC کاهش معنی‌داری داشت، اما بین گروه‌های RT و HIIT تفاوت معنی‌داری در بیان ژن Sema3C ($p=0/12$)، LCN2 ($p=0/08$) و شاخص لی ($p=0/10$) مشاهده نشد.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته RT و HIIT منجر به کاهش معنی‌دار بیان ژن Sema3C، LCN2 و شاخص

بر اساس نتایج بدست آمده از آزمون تحلیل واریانس یک راهه مشخص شد که بیان ژن Sema3C ($p=0/001$)، LCN2 ($p=0/01$) و شاخص لی ($p=0/001$) بین گروه‌های RT و HIIT و OC تفاوت معنی‌داری دارد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان دهنده تفاوت معنی‌دار گروه‌های RT و HIIT با OC در متغیرهای وابسته پژوهش بود؛ به طوری که بیان ژن Se-ma3C ($p=0/001$)، LCN2 ($p=0/003$) و شاخص لی ($p=0/001$)

لی در رت‌های نر سالمند چاق شد. به دلیل محدودیت تحقیقات درباره تاثیر تمرینات گوناگون ورزشی بر بیان ژن Sema3C، تاثیر تمرینات بر دیگر اعضای خانواده سmafورین کلاس ۳ نیز مورد بررسی قرار می‌گیرد. مجرت^۱ و دیگران (۲۰۱۳) Sema3C را به‌عنوان یک آدیپوکاین جدید که توسط تغییرات وزن تنظیم می‌شود شناسایی کردند و دریافتند که بیان آن به‌طور قابل توجهی با وزن بدن، مقاومت به انسولین و مورفولوژی بافت چربی (هیپرتروفی در مقابل هیپرپلازی^۲) مرتبط است (۲۹). مطالعات کمی در مورد تأثیر تمرین ورزشی بر سطح Sema3C انجام شده است. تحقیقات محدود کاهش سطح Sema3C سرم را به‌دنبال تمرین طولانی مدت گزارش کرده‌اند و این کاهش به‌طور قابل توجهی با بهبود وزن بدن و سطح چربی بدن مرتبط بوده است (۶). همسو با پژوهش حاضر، سوپریا^۳ و دیگران (۲۰۲۳) پس از بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین کراس‌فیت^۴ همراه با مکمل آستاگزانتین^۵ (ASX) در مردان چاق، کاهش معنی‌داری در سطوح Sema3C در گروه‌های تمرین و تمرین+ مکمل مشاهده کردند (۳۰). سعیدی و دیگران (۲۰۲۳) تأثیر ۱۲ هفته تمرین عملکردی با شدت بالا^۶ (HIIT) همراه با مکمل تیلاکوئید^۷ مشتق از اسفناج^۸ را بر روی برخی از آدیپوکاین‌های انتخابی و مقاومت به انسولین در مردان چاق بررسی کردند. نتایج حاکی از کاهش معنی‌دار سطوح Sema3C بود (۴). این مطالعه با گزارشی دیگر مطابقت دارد که در آن ۱۲ هفته تمرین استقامتی در مردان جوان چاق سالم باعث کاهش سطح کم‌رین^۹، ویسفاتین^{۱۰} و Sema3C شد و با کاهش همزمان توده چربی بدن و مقاومت به انسولین همراه بود و این نتایج نشان داد که تغییرات در نشانگرهای چاقی با تغییرات سطح Sema3C مرتبط است (۶). اگرچه ورزش باعث تغییرات کمی در سطوح Sema3C شد، کاهش سطح گردش خون Sema3C را می‌توان به کاهش بافت چربی به‌عنوان منبع اصلی ترشح این آدیپوکاین‌ها نسبت داد. بیان Sema3C با تغییر وزن ارتباط دارد و WAT پس از کاهش وزن از طریق جراحی چاقی کاهش یافت، در حالی که Sema3C می‌تواند به مقاومت به انسولین و دیابت نوع

دو کمک کند (۲۹). کاهش سطح Sema3C به‌دنبال مداخله HIIT در مطالعه سعیدی و دیگران (۲۰۲۳) منجر به کاهش قابل توجه مقاومت به انسولین شد. با این حال، ارتباط بین Sema3C و مقاومت به انسولین، و مکانیسم کاهش ناشی از ورزش در سطوح Sema3C ناشناخته است (۴). لیو^{۱۱} و دیگران (۲۰۲۰) گزارش کردند که کاهش Sema3G باعث مهار افزایش وزن، کاهش توده چربی در بافت‌ها، جلوگیری از لیپوژنز در بافت کبد، کاهش مقاومت به انسولین و بهبود تحمل گلوکز در موش‌های تغذیه شده با رژیم پرچرب می‌شود (۳۱). علاوه بر این، فاضل‌زاده و دیگران (۲۰۲۰) تأثیر چهار هفته دوییدن داوطلبانه با چرخ دوار بر سطوح Sema3B هیپوکامپ را در موش‌های صحرایی دیابتی مورد بررسی قرار دادند و دریافتند که سطح Sema3B، در گروه دیابت به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل و در گروه تمرین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل و دیابت بود (۳۲). قدیری حرمتی و دیگران (۲۰۱۷) دریافتند که بیان Sema3A در عضله بازکننده طویل انگشتان در موش‌های صحرایی نر پیر با افزایش سن موش‌ها افزایش می‌یابد. اما در پی HIIT بیان آن به‌طور قابل توجهی در هر دو گروه موش‌های بالغ و پیر کاهش یافت (۳۳). براساس نتایج به‌دست آمده در این خصوص می‌توان چنین اظهار کرد که بیان پروتئین Sema3A با میزان فعالیت‌های عصبی‌عضلانی در ارتباط است. به‌طوری‌که در پی تمرینات ورزشی بیان این پروتئین در رده‌های سنی کودک و جوان به وضوح کمتر بوده است (۳۴). ناهمسو با پژوهش حاضر، باقرپور طبالوندانی و دیگران (۲۰۲۲) گزارش کردند که شش هفته تمرینات مقاومتی و هوازی، بیان ژن Sema3A را در عضله نعلی موش‌های نر سالمند کاهش می‌دهد، اما این تفاوت معنی‌دار نبود. علت این ناهمسو بودن را شاید بتوان در نوع و مدت تمرین ورزشی و نوع عضله مورد پژوهش جست‌وجو کرد؛ چراکه گزارش شده است تمرینات مختلف ورزشی سبب ایجاد سازگاری‌ها و نتایج مختلفی در عضله نعلی می‌شود. تحقیقات انجام شده نشان داده‌اند که بیان ژن Sema3A در اتصال عصب به عضله تارهای عضلانی کندانباض بسیار کمتر است. لذا با

1. Mejhert

2. Hyperplasia

3. Supriya

4. CrossFit

5. Astaxanthin

6. High-intensity functional training

7. Thylakoid

8. Spinach

9. Chemerin

10. Visfatin

11. Liu

پیشرفت بیماری در اختلالات نورودژنراتیو^۴ مانند بیماری آلزایمر و مولتیپل اسکلروزیس (MS) پیشنهاد کرده‌اند (۴۲). فراریا و مارکوس^۵ (۲۰۲۳) عدم پاسخ‌های فاقد LCN2 به اثرات قرار گرفتن در معرض استرس مزمن در سطوح سلولی و رفتاری در موش‌های بالغ را نشان دادند (۴۳). طالبی گرکانی و دیگران (۲۰۱۲) نیز گزارش کردند کاهش بیان ژن LCN2 بافت چربی پس از یک جلسه فعالیت ورزشی در موش‌های صحرایی دیابتی ممکن است بیان‌گر نقش فعالیت ورزشی در کاهش التهاب ناشی از دیابت باشد (۴۴). ناهمسو با نتیجه پژوهش حاضر، حسینی و دیگران (۲۰۱۸) عدم تغییر LCN2 را پس از شش هفته تمرین تناوبی در موش‌های صحرایی دچار انفارکتوس قلبی گزارش کردند (۴۵). عدم هم‌خوانی نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه مذکور را می‌توان در تفاوت‌های روش شناسی این پژوهش جستجو کرد. از جمله این تفاوت‌ها می‌توان به نوع نمونه بافت مورد ارزیابی (بافت چربی، قلب، خون) و خصوصیات تمرین ورزشی اعمال شده (نوع، شدت و مدت تمرین) اشاره نمود (۴۱). شمشکی و دیگران (۲۰۱۶) گزارش کردند که شش هفته تمرین هوازی سبب افزایش معنی‌دار سطح پلاسمایی LCN2 و کاهش معنی‌دار شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های نر بالغ دیابتی می‌شود. این افزایش احتمالاً می‌تواند هم در اثر دیابت و هم ناشی از تمرین باشد و به‌نظر می‌رسد که علت احتمالی آن تأثیر تمرین در بهبود مقاومت به انسولین باشد (۴۶).

همسو با کاهش معنی‌دار شاخص لی در مطالعه حاضر، کاشف و دیگران (۲۰۱۹) گزارش کردند که هشت هفته تمرین شنا باعث کاهش معنی‌دار شاخص لی و بهبود توده بدنی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی می‌گردد (۴۷). رسولی و زرین‌کلام (۲۰۲۲) نیز کاهش شاخص لی را پس از چهار هفته تمرینات هوازی در موش‌های چاق مشاهده کردند (۴۸). در انتها دهقان و چراغ بیرجندی (۲۰۲۲) دریافتند که رژیم غذایی پرچرب، سطح Sema3C را در موش‌های نر و ماده گروه چاق افزایش داد، اما این افزایش معنی‌دار نبود و شاخص لی نیز تغییر زیادی نسبت به گروه غیرچاق (نر و ماده) نداشت که دلیل آن احتمالاً

توجه به کندانقباض بودن بیشتر تارها در عضله نعلی، این امکان وجود دارد که کاهش غیرمعنی‌دار در بیان ژنی Se-ma3A بر اثر تمرین ورزشی در موش‌ها همین باشد (۳۵). همچنین می‌توان به مطالعه اوسلو^۱ و دیگران (۲۰۱۸) نیز اشاره کرد که دریافتند مقادیر Sema3E، پس از هشت هفته رژیم غذایی و ورزش بدون توجه به شاخص توده بدنی افزایش می‌یابد. می‌توان گفت که سطوح Sema3E ممکن است با یک مکانیسم محافظتی برای کاهش مقاومت به انسولین افزایش یابد (۳۶).

با افزایش سن و تحت شرایط متابولیک پاتولوژیک^۲، بیان LCN2 هم در بافت چربی و هم در بافت کبد افزایش می‌یابد و به‌طور بالقوه به اختلال عملکرد متابولیک می‌انجامد (۳۷). در سال‌های اخیر، شواهد نشان داده که سطوح LCN2 در گردش در بیماران مبتلا به بیماری‌های کلیوی و قلبی-متابولیک بالاتر است. افزایش سن با بدتر شدن فرآیندهای فیزیولوژیکی از جمله اختلال عملکرد بافت چربی مرتبط است و اثراتی مشابه چاقی به‌دنبال دارد (۳۸). همسو با کاهش بیان ژن LCN2 در مطالعه حاضر، اسماعیلی و دیگران (۲۰۱۸) گزارش کردند که هشت هفته تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار LCN2 در موش‌های مقاوم به انسولین می‌شود (۳۹). فتاح‌پور مرندی و دیگران (۲۰۲۳) نشان دادند که انجام تمرینات هوازی و RT، تنظیم کاهشی آدیپوکاین التهابی LCN2 را در بردارد. LCN-2 به‌عنوان یک عامل پاسخ‌دهنده به سیگنال‌های التهابی عمل کرده و بیان این مولکول در مواجهه با فشار اکسایشی و عوامل التهابی افزایش می‌یابد (۴۰). یکی از مسیرهای سیگنالینگ عامل هسته ای کاپا B^۳ (NF-kB) است که برای تنظیم التهاب مهم است. NF-KB می‌تواند توسط محرک‌های مختلف فعال شده و وارد هسته شود تا بیان یک سری ژن‌های مرتبط با التهاب را آغاز کند. NF-KB می‌تواند بیان LCN2 را با اتصال به ژن آن افزایش دهد و یک حلقه بازخورد مثبت ایجاد کند که التهاب را تقویت می‌کند (۹). از سوی دیگر، فعالیت ورزشی موجب کاهش NF-KB می‌شود و در نتیجه منجر به کاهش LCN2 می‌شود (۴۱). همچنین محققان LCN2 را به‌عنوان یک نشانگر بیولوژیکی برای

1. Uslu

2. Pathological metabolic conditions

3. Nuclear factor-kappa B

4. Neurodegenerative

5. Marques

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

قدردانی و تشکر

بدینوسیله از همه افرادی که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند صمیمانه، تقدیر و تشکر می‌گردد.

کوتاه بودن دوره مصرف غذای پرچرب است (۵).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد که HIIT و RT با تأثیر مثبت بر بیان ژن Se- ma3C، LCN2 و شاخص لی، می‌توانند به‌عنوان راهکار موثر در زمینه افزایش لیپولیز و کاهش اختلالات مرتبط با اضافه وزن و چاقی در نظر گرفته شوند.

منابع

1. Safari M, Shabani R, Fadaei Chafy MR. The effect of combined training on cardiorespiratory fitness, IGF-1, motor performance, and muscle cross-sectional area of obese elderly men. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences*. 2024;10(4):1439-48. [In Persian]. <http://journal.jmu.ac.ir/article-1-758-en.html>
2. Ghorbani Dasht Bayaz N, Donyaie A, Vosadi E. Comparing endurance and resistance training on the expression of senescence-related genes in the visceral adipose tissue of obese rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2023;15(3):51-60. [In Persian]. <https://doi.org/10.22059/jsb.2023.351533.1560>
3. Pahlavan F, Tork Tatari F, Fazeli S, Razavinia F, Tehranian N. Role of adiponectin hormone in fertility and sterility: A systematic review. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2018;21(5):97-107. [In Persian]. <https://doi.org/10.22038/ijogi.2018.11391>
4. Saeidi A, Saei MA, Mohammadi B, Zarei HRA, Vafaei M, Mohammadi AS, et al. Supplementation with spinach-derived thylakoid augments the benefits of high intensity training on adipokines, insulin resistance and lipid profiles in males with obesity. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1141796. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1141796>
5. Dehghan F, Cheragh Birjandi S. Effect of obesity on skeletal muscle semaphorin 3C levels in male and female wistar rats. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*. 2022;14(3):92-9. [In Persian]. <http://journal.nkums.ac.ir/article-1-2645-en.html>
6. Nam JS, Ahn CW, Park HJ, Kim YS. Semaphorin 3 C is a novel adipokine representing exercise-induced improvements of metabolism in metabolically healthy obese young males. *Scientific Reports*. 2020;10(1):10005. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67004-7>
7. da Silva Gonçalves CE, Fock RA. Semaphorins and the bone marrow microenvironment: New candidates that influence the hematopoietic system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2024;76:22-9. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2024.02.002>
8. Lu Q, Zhu L. The role of semaphorins in metabolic disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(16):5641. <https://doi.org/10.3390/ijms21165641>
9. Tan Q, Zhang C, Rao X, Wan W, Lin W, Huang S, et al. The interaction of lipocalin-2 and astrocytes in neuroinflammation: mechanisms and therapeutic application. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1358719. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1358719>
10. Samadi A, Abbassi DA, Barari A, Saeidi A. The effect of combined training with canagliflozin on lipocalin-2 and

- omentin in type 2 diabetic men. 2022;29(9):52-62. [In Persian]. <https://www.magiran.com/p2534615>
11. Alipour Ghazichaki N, Abdi A, Barari A. The effect of pilates training with resveratrol on serum levels of sestrin 2, lipocalin 2, oxidative stress and metabolic syndrome in obese middle-aged women. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2023;10(2):94-109. [In Persian]. <https://doi.org/10.22049/jahssp.2023.28394.1548>.
12. Salus M, Tillmann V, Rimmel L, Unt E, Mäestu E, Parm Ü, et al. Serum osteocalcin, sclerostin and lipocalin-2 levels in adolescent boys with obesity over a 12-week sprint interval training. *Children*. 2023;10(5):850. <https://doi.org/10.3390/children10050850>
13. Choi EB, Jeong JH, Jang HM, Ahn YJ, Kim KH, An HS, et al. Skeletal lipocalin-2 is associated with iron-related oxidative stress in ob/ob mice with sarcopenia. *Antioxidants*. 2021;10(5):758. <https://doi.org/10.3390/antiox10050758>
14. Huang Y, Yang Z, Ye Z, Li Q, Wen J, Tao X, et al. Lipocalin-2, glucose metabolism and chronic low-grade systemic inflammation in Chinese people. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11:1-8. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-11>
15. Azimian E, Akbarnejad Gharehloo A, Pournemati P. The effect of 8 weeks of resistance training on muscle function and some proteins related to sarcopenia in soleus muscle of obese aged male rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2023;10(2):13-26. [In Persian]. <http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28239.1537>
16. Razavi DSM, Keshavarz S, Banaei BJ, Eftekhari E. The effect of endurance, resistance and combination training on HIF1 gene expression, plasma PGC1a levels and body composition of overweight elderly men. 2023. [In Persian].
17. Zoalfaghari F, Haghighi A, Hamedinia MR. The effect of circuit resistance exercise before exhausting running on treadmill on fat, carbohydrate metabolism and energy expenditure in overweight and obese girls. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2020;27(3):356-61. [In Persian]. <https://www.magiran.com/p2177012>
18. Miri A, Abdollahi S, Dehghan E. Comparison of the effect of high and moderate intensity interval training on the serum levels of irisin and brain-derived neurotrophic factor in male students with obesity. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2023;27(5):521-8. [In Persian]. <http://feyz.kaums.ac.ir/article-1-4911-en.html>
19. Naghizadeh H, Hemati Farsani Z. The effect of 8 weeks of high intensity interval training (HIIT) and green tea consumption on serum levels of thioredoxin reductase-1, paraoxonase-1, interleukin-1 β , interleukin-6 and galanin in obese elderly untrained men. *Sport Physiology*. 2023;15(58):69-100. [In Persian].
20. Sepehri MH, Nemati J, Koushkie Jahromi M, Eskandari MH, Daryanoosh F. The effect of high-intensity interval training on GLP-1, appetite, and weight in obese rats. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2021;20(3):290-9. [In Persian]. <https://www.magiran.com/p2367706>
21. Sezgin G, Kar F, Uslu S. The effect of nutrition and exercise training on irisin and semaphorin-3E levels in obese patients. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2022;128(2):558-67. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1779310>
22. Ahmady M, Kazemzadeh Y, Mirzayan Shanjani Sanaz S, Eizadi M, Shahedy V. The effect of high intensity interval training on lipocalin 2 gene expression in subcutaneous adipose tissue and insulin function in obese rats with induced diabetes. *Journal of Nutrition, Fasting and Health*. 2024;12(2):82-9. <https://doi.org/10.22038/jnfh.2023.75915.1477>
23. Ponzetti M, Aielli F, Ucci A, Cappariello A, Lombardi G, Teti A, et al. Lipocalin 2 increases after high-intensity

- exercise in humans and influences muscle gene expression and differentiation in mice. *Journal of Cellular Physiology*. 2022;237(1):551-65. <https://doi.org/10.1002/jcp.30501>
24. Sharifian S, Shabani R, Azarbayjani MA, Elmieh A. The effect of 12 weeks endurance training and high fat diet on gene expression of β 3-adrenergic and cyclic adenosine monophosphate receptors of brown adipose tissue in obese male rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2022;10(21):20-30. [In Persian]. <https://www.magiran.com/p2423992>
25. Azarniveh MS, Askari R, Haghighi AH. The effect of high-intensity intermittent training with spirulina powder on changes in gene expression of inflammation and atrophy in the soleus muscle of obese elderly diabetic rats. *Journal of Isfahan Medical School*. 2022;39(652):922-33. [In Persian].
26. Burojeny ZK, Rajabi H, Marandi M, Haghjoo S, Burojeny AK, Noorian E. Effect of resistance training on plasma FGF-2 and myostatin level in male wistar rats. *Research in Sport Medicine and Technology*. 2018;16(15):11-22. [In Persian]. <https://www.magiran.com/p1929459>
27. Ghasemian SO, Seyyed A, Bazdar Teshnizi M, Mostajir M, Karimi-Dehkordi M. Effect of high-intensity interval training on cardiac oxidative stress parameters and blood serum biochemical profile in ovariectomized aged rats. *Journal of Animal Research (Iranian Journal of Biology)*. 2023;36(3):226-39. [In Persian]. <https://doi.org/10.1001.1.23832614.1402.36.3.4.9>
28. Bakhtiyari A, Pournemati P. Effect 12 week high-intensity interval training and Endurance intensity training on proteins of AMPK and $ERR\alpha$ in elderly rats. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2021;64(1):2308-18. [In Persian]. <https://doi.org/10.22038/mjms.2021.17803>
29. Mejhert N, Wilfling F, Esteve D, Galitzky J, Pellegrinelli V, Kolditz C-I, et al. Semaphorin 3C is a novel adipokine linked to extracellular matrix composition. *Diabetologia*. 2013;56:1792-801. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2931-z>
30. Supriya R, Shishvan SR, Kefayati M, Abednatanzi H, Razi O, Bagheri R, et al. Astaxanthin supplementation augments the benefits of crossFit workouts on semaphorin 3C and other adipokines in males with obesity. *Nutrients*. 2023;15(22):4803. <https://doi.org/10.3390/nu15224803>
31. 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. <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0029>
32. Fazelzadeh M, Afzalpour MI, Mohammadi ZF. The effect of 4-week voluntary wheel running on hippocampus levels of semaphorin 3B and hydrogen peroxide and apoptosis in diabetic rats. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences Health Services*. 2020;42(2):215-21. [In Persian]. <https://doi.org/10.34172/mj.2020.039>
33. Ghadiri Hormati L, Aminaei M, Dakhili AB. The effect of high-intensity exercise training on gene expression of semaphorin 3A in extensor digitorum longus muscles of aged C57bl/6 mice. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2017;25(1):92-102. [In Persian]
34. Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, Kjær M. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2010;20(1):49-64. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.01084.x>

35. Bagherpour Tabalvandani MM, Fadaei Chafy MR, Elmieh A. Effects of resistance aerobic training on the expression of SEMA3A and NCAM genes and proteins in the soleus muscle of male rats in different age groups. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2022;31(3):192-205. [In Persian]. <http://journal.gums.ac.ir/article-1-2494-en.html>
36. Uslu S, Sezgin G, Kar F, Dinçer Öner K. The effects of dietary and exercise therapy on some biochemical parameters and semaphorin 3E in obese and non-obese patients. *Clinical Chemistry And Laboratory Medicine*. 2018;56(11).
37. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clinical Chemistry*. 2007;53(1):34-41. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.075614>
38. Bauer C, Sim M, Prince RL, Zhu K, Lim EM, Byrnes E, et al. Circulating lipocalin-2 and features of metabolic syndrome in community-dwelling older women: A cross-sectional study. *Bone*. 2023;176:116861. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2023.116861>
39. Esmaeili B, Abdi A, Mehrabani J. Effect of 8 weeks aerobic training with cinnamon extract supplementation on Lipocalin-2 and IL-1 β in insulin-resistant rats. *Metabolism and Exercise*. 2018;8(2):151-61. [In Persian]. <https://doi.org/10.22124/jme.2019.3571>
40. Fattahpour Marandi M, Babaei S. Effect of 12 weeks of resistance and aerobic training on serum levels of CTRP-12 and LCN-2 in women with type-2 diabetes. *Journal of Sport Biosciences*. 2023;15(2):43-55. [In Persian]. <https://doi.org/10.22059/jsb.2023.357093.1581>
41. Pour Hashemi AS, Riyahi Malayeri S, Kalhor A, Salavattizadeh F. Effect of high intensity interval training and Eryngium billardieri consumption on adipose visceral Lipocalin2 gene and insulin resistance in rats with metabolic syndrome. *Physical Activity and Health*. 2022;1(2):1-11. <https://doi.org/10.61186/jspac.33236.2.3.17>
42. Ferreira AC, Sousa N, Sousa JC, Marques F. Age-related changes in mice behavior and the contribution of lipocalin-2. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023;15:1179302. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1179302>
43. Ferreira AC, Marques F. The effects of stress on hippocampal neurogenesis and behavior in the absence of lipocalin-2. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(21):15537. <https://doi.org/10.3390/ijms242115537>
44. Talebi-garakani E, Hoseini-Andargoli M, Fathi R, Safarzade AR. Changes of adipose tissue lipocalin-2 gene expression in response to one session exercise in the streptozotocin-induced diabetic rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;14(2):178-84. [In Persian]. <http://ijem.sbmu.ac.ir/article-1-1267-en.html>
45. Hosseini M, Bambaiechi E, Sarir H, Kargarfard M, Mogharnasi M. The effect of six weeks of continuous training with ziziphus jujube extract consumption on lipocalin-2 and adiponectin levels in plasma and heart tissue of rats with myocardial infraction (mi). *Internal Medicine Today*. 2018;24(3):193-202.. [In Persian]. <https://www.magiran.com/p1854749>
46. Shemshaki A, Hosseini M, Saghebjo M, Arefi R. The effect of 6 weeks of aerobic training on plasma levels of lipocalin-2, insulin and insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Sport Physiology & Management Investigations*. 2016;8(1):51-61. [In Persian]. <https://www.magiran.com/p1570708>
47. Kashef M, Salehpour M, Sadegh Ghomi M. Effect of eight weeks swimming exercise training on VEGF-A and FGF-2

of hippocampus tissue and Lee's index in male wistar rats. *Journal of Sport and Biomotor Sciences*. 2019;22(22):10-8. [In Persian]. <https://www.magiran.com/p2488861>

48. Rasuli M, Zarrinkalam E. The effect of four weeks of aerobic training on the activity of left ventricular catalase enzyme and insulin resistance index in male rats treated with streptozotocin and exposed to A high-fat diet. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2022;22(4):255-64. [In Persian]. <http://ijdd.tums.ac.ir/article-1-6175-en.html>