



Original Article

## The Effect of an Endurance Training Combined with Electrical Stimulation on the Expression of *TNF-α* and *IL-6* Genes in the Adipose Tissue of Obese Fasting Rats

Esmaeil Nazariyeh<sup>1</sup> , Bahram Abedi<sup>2\*</sup> , Mehdi Moradi<sup>3</sup> , Mohammad Maleki Pouya<sup>3</sup>

1. PhD Candidate, Department of Exercise Physiology, Mahalat Branch, Islamic Azad University, Mahallat, Iran

2. Professor, Department of Exercise Physiology, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3. Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Arak Branch, Islamic Azad University, Arak, Iran

**\*Corresponding author:** Bahram Abedi, Department of Exercise Physiology, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. Email: bahram.abedi@iau.ac.ir

DOI: [10.66224/nkums.18.2.102](https://doi.org/10.66224/nkums.18.2.102)

### How to Cite this Article:

Nazariyeh E, Abedi B, Moradi M, Maleki Pouya M. The Effect of an Endurance Training Combined with Electrical Stimulation on the Expression of *TNF-α* and *IL-6* Genes in the Adipose Tissue of Obese Fasting Rats. J North Khorasan Univ Med Sci. 2026;18(2): 102-110. DOI: 10.22034/nkums.18.2.102

**Received:** 01 July 2025

**Accepted:** 05 January 2026

### Keywords:

Endurance Training  
Electrical Stimulation  
*IL-6*  
Intermittent Fasting,  
Obesity,  
*TNF-α*

### Abstract

**Introduction:** The present study aimed to investigate the effects of endurance training combined with electrical stimulation on the gene expression of *IL-6* and *TNF-α* in the adipose tissue of fasted obese mice.

**Methods:** In this experimental study, 35 rats were randomly divided into five groups of seven after obesity induction. Fasting was performed as a 16/8 protocol for all groups except the obese control. The endurance training protocol consisted of four weeks and five sessions per week, with an intensity of 50% of maximum oxygen consumption in the first week, increasing to 65% in the fourth week. Electrical stimulation was also performed using a foot-shock device. The expression levels of *IL-6* and *TNF-α* in adipose tissue were measured 24 hours after the last training session using real-time PCR. One-way analysis of variance with Tukey's post hoc test in SPSS (version 23) software was used to analyze the data.

**Results:** *IL-6* gene expression levels in the F.EX.ES group were significantly increased compared to the (CO) ( $P=0.001$ ) and (F.ES) groups ( $P=0.001$ ). Also, a significant increase was observed in the F.EX.ES group compared with the F ( $P=0.047$ ) and F.EX ( $P=0.049$ ) groups. *TNF-α* gene expression was also significantly higher in the F.EX, F.ES, and F.EX.ES groups than in the CO group ( $P=0.001$ ). Also, *TNF-α* gene expression in the F.EX group was significantly higher than in the F group ( $P=0.001$ ). *TNF-α* levels in the F.ES ( $P=0.032$ ) and F.EX.ES ( $P=0.015$ ) groups significantly increased compared with the F group.

**Conclusions:** It appears that obesity increases proinflammatory cytokine levels, and performing endurance training and fasting according to the protocol of the present study can positively affect cytokine levels.



## تأثیر یک دوره تمرین استقامتی همراه با تحریک الکتریکی بر بیان ژن های $TNF-\alpha$ و $IL-6$ در بافت چربی موش روزه دار چاق

اسماعیل نظریه<sup>۱</sup>، بهرام عابدی<sup>۲\*</sup>، مهدی مرادی<sup>۳</sup>، محمد ملکی پویا<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد محلات، دانشگاه آزاد اسلامی، محلات، ایران

<sup>۲</sup> استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اراک، دانشگاه آزاد اسلامی، اراک، ایران

\*نویسنده مسئول: بهرام عابدی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ایمیل:

bahram.abedi@iau.ac.ir

DOI: 10.66224/nkums.18.2.102

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| چکیده                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۱۰<br>تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۱۵                                                        |
| مقدمه: هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین استقامتی همراه با تحریک الکتریکی بر بیان ژن شاخص های $TNF-\alpha$ و $IL-6$ در بافت چربی موش های روزه دار چاق بود.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | واژگان کلیدی:<br>تمرین استقامتی،<br>تحریک الکتریکی،<br>$IL-6$<br>$TNF-\alpha$<br>روزه داری متناوب،<br>چاقی |
| روش کار: در این مطالعه تجربی ۳۵ سر موش صحرایی پس از القای چاقی به طور تصادفی به پنج گروه هفت تایی تقسیم شدند. روزه داری به صورت پروتکل ۱۶/۸ برای تمامی گروه ها، به جز کنترل چاق، انجام شد. پروتکل تمرین استقامتی به مدت چهار هفته و پنج جلسه در هفته با شدت ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی در هفته اول شروع شد و در هفته چهارم به ۶۵ درصد رسید. همچنین، تحریک الکتریکی با (دستگاه فوت شوک) انجام شد. مقادیر بیان ژن $TNF-\alpha$ و $IL-6$ بافت چربی ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و به روش Real time PCR اندازه گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده ها از آنالیز واریانس یک راه همراه با آزمون تعقیبی توکی در نرم افزار SPSS23 استفاده شد.                                                                                  |                                                                                                            |
| یافته ها: سطوح بیان ژن $IL-6$ در گروه روزه دار همراه با تحریک الکتریکی و تمرین استقامتی (F.EX.ES) در مقایسه با گروه های کنترل (CO) ( $P=0/001$ ) و روزه دار همراه با تمرین استقامتی (F.ES)، افزایش معناداری داشت ( $P=0/001$ ). همچنین، در گروه F.EX.ES در مقایسه با گروه روزه دار (F) ( $P=0/047$ ) و روزه دار همراه با تحریک الکتریکی (F.EX) افزایش معناداری ( $P=0/049$ ) مشاهده شد. بیان ژن $TNF-\alpha$ نیز در گروه های F.EX.ES و F.ES در مقایسه با گروه CO افزایش معناداری داشت ( $P=0/001$ ). همچنین، در گروه F.EX در مقایسه با گروه F، بیان ژن $TNF-\alpha$ افزایش معناداری داشت ( $P=0/001$ ). سطوح $TNF-\alpha$ در گروه F.ES ( $P=0/032$ ) و F.EX.ES ( $P=0/015$ ) در مقایسه با گروه F افزایش معناداری داشت. |                                                                                                            |
| نتیجه گیری: به نظر می رسد چاقی باعث افزایش سایتوکاین های التهابی می شود و انجام تمرینات استقامتی و روزه داری با پروتکل مطالعه حاضر می تواند در افزایش سایتوکاین های التهابی اثر مثبت داشته باشد.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                            |

### مقدمه

سال ۲۰۳۰ به ۵۳۷ میلیون نفر افزایش باید [۱]. نتایج مطالعات نشان داده است در ایران مجموعاً ۵۹/۳ درصد بزرگسالان چاق هستند که ۱۵/۳ درصد آن را مردان و ۲۹/۸ درصد آن را زنان تشکیل داده اند [۱]. اضافه وزن و چاقی به عنوان عامل خطر فردی برای شرایط مختلف

مطالعات اپیدمیولوژیکی از چاقی و افزایش توده چربی بدن به عنوان مهم ترین پیش زمینه بیماری های مزمن یاد کرده اند. آمارها از رشد نرخ چاقی در جهان، به دلیل تغییر در سبک زندگی، حکایت دارند، به طوری که این رقم همچنان روند روبه رشدی را طی می کند و انتظار می رود تا

مدالیت مؤثری در ورزش و توان بخشی است و کاربرد بالینی جذابی برای افرادی است که قادر به انجام ورزش منظم نیستند [۱۵، ۱۶]. از این رو به عنوان یکی دیگر از مداخله ها در تحقیق حاضر به کار گرفته شد. باین حال، در مطالعات مختلف آثار مثبت تمرینات ورزشی، تحریک الکتریکی و رژیم های غذایی روزهداری بر جنبه های مختلف سلامت کاهش وزن در افراد چاق مورد توجه قرار گرفته است، اما سازوکارهای فیزیولوژیک (با رویکرد عوامل التهابی) آن ها در افراد چاق به خوبی مشخص نیست و مطالعه ای یافت نشد که به بررسی هر سه مداخله بر شاخص های التهابی در بافت چربی در افراد چاق پرداخته باشد. از این رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر چهار هفته تمرین استقامتی همراه با تحریک الکتریکی در بیان  $TNF-\alpha$  و  $IL-6$  بافت چربی موش های صحرایی چاق با روزه داری متناوب انجام شد.

## روش کار

تحقیق حاضر از نوع تجربی با روش پس آزمون با گروه کنترل انجام شد. در این تحقیق از ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار هشت هفته ای با میانگین وزنی  $20 \pm 19$  گرم استفاده شد که از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه بقیه الله ایران خریده شده بودند. این حیوانات در قفس های پلی کربنات شفاف و در شرایط کنترل شده محیطی با دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی گراد، رطوبت  $50 \pm 5$  درصد و چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش های صحرایی نگهداری شدند. تمام قوانین و نحوه رفتار با حیوانات (آشناسازی، تمرین، بیهوشی و کشتن) براساس پروتکل مؤسسه ملی بهداشت (NIH) انجام شد. حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاهی، برای جلوگیری از استرس و تغییر شرایط فیزیولوژیکی، به مدت یک هفته در شرایط جدید نگهداری شدند. پس از سازگاری با محیط، موش های صحرایی وارد پروتکل القای چاقی شدند. در این پروتکل، از غذای استاندارد حیوانات و ترکیب بادام زمینی، شکلات شیری و بیسکویت شیرین به نسبت ۳:۲:۱ استفاده شد. این رژیم حاوی ۲۰ گرم پروتئین، ۲۰ گرم چربی کل، ۴۸ گرم کربوهیدرات و ۴ گرم فیبر در هر ۱۰۰ گرم رژیم غذایی بود. تمام اجزای رژیم غذایی پرچرب آسیاب و مخلوط شدند و در دوره القای چاقی به صورت آزاد در دسترس موش ها بود تا وزن آن ها برحسب شاخص لی در محدوده ۳۱۰ گرم قرار گرفت [۱۷]. پس از مرحله القای چاقی، موش های صحرایی در پنج گروه هفت سری شامل: ۱. روزه دار (F: Fasting)، ۲. روزه دار همراه با تحریک الکتریکی (F.EX: Fasting with Electrical Stimulation)، ۳. روزه دار همراه با تمرین استقامتی (F.EX.ES: Fasting with Endurance Training)، ۴. روزه دار همراه با تحریک الکتریکی و تمرین استقامتی (F.EX.ES: Fasting with Electrical Stimulation and Endurance Training) و ۵. کنترل (CO: Control) تقسیم شدند.

## پروتکل روزه داری متناوب

پس از القای چاقی موش های صحرایی، همه گروه ها به جز کنترل به صورت پروتکل ۱۶/۸ و به مدت چهار هفته در رژیم غذایی روزه داری متناوب (هشت ساعت اعمال محدودیت کالری و شانزده ساعت بدون

سلامتی، از جمله فشار خون بالا، بیماری های قلبی و عروقی، دیابت، استئاتوهایپاتیت و حتی برخی از انواع سرطان در نظر گرفته می شود [۲]. مسیرهای پاتوفیزیولوژیک چاقی متعدد هستند و به طور کامل شناخته نشده اند، در حالی که به نظر می رسد رژیم غذایی اصلاح شده، نداشتن فعالیت فیزیکی، استرس، اختلال ژنتیکی و متابولیسمی همگی از فرایندهای درگیر در این مسیر هستند [۳].

در سال های اخیر به خوبی مشخص شده است که بافت چربی تنها به صورت بافت ذخیره ای عمل نمی کند، بلکه پروتئین های متعددی به نام آدیپوکاین ها ترشح می کند. این پروتئین ها مسئول تنظیم انرژی دریافتی و مصرفی اند و در فرایندهای التهابی و شاخص مقاومت به انسولین نقش دارند [۴]. چاقی با وضعیت التهاب مزمن همراه است و این مسئله مهم ترین عامل مرتبط کننده افزایش بافت چربی و مقاومت به انسولین در افراد چاق، محسوب می شود؛ زیرا نشانگرهای التهابی بافت چربی همانند اینترلوکین-۶ ( $IL-6$ ) و فاکتور نکروز کننده تومور ( $Tumor\ Necrosis\ Factor\ alpha: TNF-\alpha$ ) واسطه های مهم ایجاد مقاومت به انسولین در افراد چاق نیز هستند [۵]. افزایش بافت چربی با افزایش سایتوکاین های التهابی مانند  $TNF-\alpha$  و  $IL-6$ ، با انواع بیماری ها، مانند بیماری های قلبی - عروقی، دیابت ملیتوس، نفروپاتی، کبد چرب غیر الکلی، سرطان و بیماری های خودایمنی ارتباط مستقیمی دارد و بار سنگینی بر سلامت جهانی تحمیل می کند [۶]. بنابراین، دستیابی به شیوه های مختلف کاهش وزن، مانند روزه داری متناوب (Intermittent Fasting) و شیوه های مختلف تمرینات ورزشی، در سال های اخیر توجه محققان حوزه فیزیولوژی ورزش را جلب کرده است.

در حال حاضر، رژیم روزه داری متناوب محبوبیت بسیاری در بین جوامع پیدا کرده است و انواع مختلفی دارد که از یک دوره مصرف غذا و یک دوره ناشتایی در طول ۲۴ ساعت تشکیل شده است [۷، ۸]. مطالعات نشان داده اند این سبک از رژیم غذایی تأثیر بسزایی در کاهش وزن، کاهش التهاب و عوامل مرتبط با بیماری های قلبی - عروقی دارد [۹-۱۱]. باین حال، با توجه به روش های مختلف رژیم های روزه داری متناوب، تأثیر این نوع رژیم های غذایی در سطوح سایتوکاین های التهابی هنوز به طور کامل مشخص نشده است [۱۲]. از طرفی، انجام تمرینات ورزشی، با توجه به نوع و شدت آن، آثار متفاوتی بر شاخص های التهابی می گذارد. در این بین، تمرینات استقامتی یکی از شیوه های تمرینی مناسب در این زمینه است و بررسی عوامل فوق در بافت چربی به دنبال تمرینات استقامتی ضروری به نظر می رسد. هالسون در مطالعه خود عنوان می کند که ورزش نقش دوجبهی دارد و به شدت ورزش بستگی دارد؛ در صورت انجام فعالیت متوسط و مناسب، ممکن است باعث کاهش واسطه های التهابی شود و انجام فعالیت های شدید می تواند باعث افزایش التهاب شوند [۱۳]. در حالی که در ارتباط با اثر تمرینات استقامتی در شاخص های التهابی نیز نتایج به دست آمده متناقض است [۸، ۱۴].

با توجه به نتایج مطالعات گذشته درباره ارتباط میان بازتوانی ورزشی و بیان شاخص های التهابی و نقش حمایتی تمرینات استقامتی در کنترل عوامل درگیر در التهاب، که به کاهش خطر انواع بیماری ها منجر می شود، نیاز به مطالعات سلولی و بافتی بیشتری است. همچنین، با توجه به اینکه تحریک الکتریکی (Electrical stimulation, ES)

شدت تمرین افزایش یافت و در هفته چهارم به ۶۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و سرعت ۲۶ متر در دقیقه رسید [۲۲] (جدول ۱). در طول دوره چهار هفته‌ای مطالعه، موش‌های گروه کنترل چاق هیچ‌گونه فعالیت بدنی یا مداخله‌ای دریافت نکردند.

جدول ۱. پروتکل تمرین استقامتی

| هفته  | شدت فعالیت (درصد) | سرعت (متر) | مدت فعالیت (دقیقه) |
|-------|-------------------|------------|--------------------|
| اول   | ۵۰                | ۱۶         | ۲۰                 |
| دوم   | ۵۵                | ۱۸         | ۲۰                 |
| سوم   | ۶۰                | ۲۲         | ۲۰                 |
| چهارم | ۶۵                | ۲۶         | ۲۰                 |

#### مراحل نمونه‌گیری بافت چربی

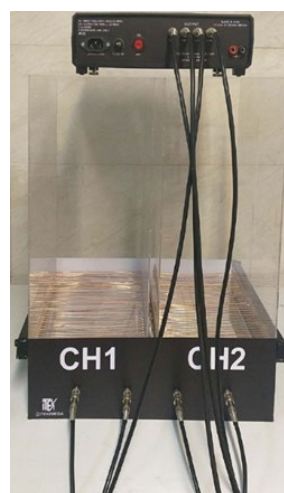
۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی موش‌های صحرایی، با کتامین دوز ۹۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و زایلازین دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (سیناراد، ایران) به‌صورت تزریق داخل صفاقی با سرنگ انسولین بی‌هوش شدند. متخصصان آزمایشگاه بافت چربی موش‌های صحرایی را جلدسازی و در ادامه، بلافاصله در ازت مایع فریز و در دمای ۷۰- سانتی‌گراد نگهداری کردند. برای بررسی‌های مولکولی در سطح بیان ژن، ابتدا استخراج RNA از بافت قلب طبق پروتکل شرکت سازنده (سیناژن، ایران) انجام گرفت. برای این منظور، بافت چربی با نیتروژن مایع، منجمد و پس از آن، با روش‌های مکانیکی بافت خرد و هموژنایز شد.

اولین مرحله برای استخراج RNA از سلول‌های حیوانی، از بین بردن دیواره سلول‌ها با کمک بافر لیزکننده به نام RB Buffer است. ۳۵۰ میکرولیتر از RB Buffer به نمونه (رسوب سلولی حاصل از سانتریفیوژ اپندورف کشور آلمان) اضافه شد (از قبل به‌ازای هر یک میلی‌لیتر ۱۰ میکرولیتر  $\beta$ -mercaptoethanol به بافر اضافه شده است) و به‌مدت پنج دقیقه در دمای اتاق قرار داده شد. در مرحله بعد، Filter Column درون Collection Tube قرار گرفت و مخلوط نمونه به Filter Column انتقال داده و با دور ۱۴۰۰۰ rpm به‌مدت دو دقیقه سانتریفیوژ شد. بعد از سانتریفیوژ، محلول روشن از Collection Tube به یک تیوب میکروسانتریفیوژ جدید انتقال یافت. سپس، هم‌حجم آن، یعنی ۳۵۰ میکرولیتر اتانول ۷۰ درصد به آن اضافه شد و به‌خوبی ورتکس شد. RB Mini Column درون Collection Tube قرار گرفت و نمونه‌ای که اتانول به آن اضافه شده بود به RB Mini Column انتقال یافت و با سرعت ۱۱۰۰۰ rpm به‌مدت یک دقیقه سانتریفیوژ شد و محلول درون Collection Tube دور ریخته شد. در مرحله بعد، ۵۰۰ میکرولیتر از Wash Buffer 1 به RB Mini Column اضافه شد و با سرعت ۱۱۰۰۰ rpm به‌مدت یک دقیقه سانتریفیوژ شد و محلول درون Wash Buffer 2 از Wash Buffer 2 با سرعت ۱۴۰۰۰ rpm به‌مدت ۱ دقیقه سانتریفیوژ شد و محلول درون Collection Tube دور ریخته شد. این مرحله دوبار تکرار شد. سپس، به‌مدت سه دقیقه با سرعت ۱۱۰۰۰ rpm سانتریفیوژ انجام شد. سپس RB Mini Column درون RNase-free Elution Tube قرار داده شد و ۵۰ میکرولیتر از ddH<sub>2</sub>O به RB Mini Column اضافه شد و یک دقیقه به آن زمان داده شد و پس از آن به‌مدت دو دقیقه با سرعت ۱۱۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شد. محلول درون Elution Tube، RNAهای استخراج شده بود که در ۷۰- سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس، با استفاده از خاصیت جذب نور در طول موج ۲۶۰ نانومتر و با کمک رابطه زیر غلظت و درجه خلوص، نمونه RNA به‌صورت کمی به دست آمد.

محدودیت کالری) قرار گرفتند [۱۸]. در مدت‌زمان روزه‌داری، موش‌های صحرایی تمامی گروه‌ها با غذای استاندارد حیوانات شرکت پارس، که به‌صورت آماده و ترکیب مشخصی از مواد غذایی مورد نیاز حیوانات (حاوی ۲۳ گرم پروتئین، ۴۹ گرم کربوهیدرات، ۴ گرم چربی کل و ۵ گرم فیبر در هر ۱۰۰ گرم) بود، تغذیه شدند. در طول چهار هفته دوره مطالعه، جیره حیوانات به‌صورت طبیعی و ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن بود که براساس وزن کشی هفتگی در هر قفس قرار می‌گرفت [۱۹].

#### پروتکل تحریک الکتریکی

برای ایجاد تحریک الکتریکی در این پژوهش از فوت شوک و دستگاه استیمولیتور Electromodule 12R ساخت شرکت پرتو دانش ایران استفاده شد (شکل ۱). میزان شدت جریان الکتریسته در این برنامه ۰/۵ میلی‌آمپر و برای مدت بیست دقیقه در نظر گرفته شد که از طریق خروجی‌های استیمولیتور با تنظیمات Trial Number: 1، Recording Time: 1200000 و Trial Period 1200000 فوت شوک ارسال شد [۲۰، ۲۱].



شکل ۱. دستگاه فوت شوک الکتریکی

#### پروتکل تمرین

پس از مرحله آشناسازی با دستگاه تردمیل (ژنیران)، موش‌های صحرایی در هفته دوم به‌مدت یک هفته، روزانه ۱۰ دقیقه و با سرعت ۸ متر بر دقیقه روی تردمیل دویدند (پنج روز در هفته). مطالعات پیشین نشان داده‌اند که این میزان فعالیت بدنی در حدی نیست که تغییر محسوسی در ظرفیت هوازی حیوانات ایجاد کند. برای اطمینان از همکاری حیوانات در طول تمرین، موش‌ها از طریق صدای هشدار و تحریک شرطی آموزش داده شدند تا از توقف، بازگشت یا تماس با بخش انتهایی دستگاه (محل شوک الکتریکی) خودداری کنند. به‌منظور رعایت اصول تمرینی، در آغاز و پایان هر جلسه، مرحله گرم کردن و سرد کردن به‌مدت دو دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه انجام شد [۲۲]. پس از مرحله سازگاری اولیه، پروتکل تمرینی اصلی به‌مدت چهار هفته، شامل پنج جلسه در هر هفته و هر جلسه به‌مدت بیست دقیقه اجرا شد. شدت تمرین در هفته نخست برابر با ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO<sub>2</sub>max) بود و موش‌ها با سرعت ۱۶ متر در دقیقه دویدند. به‌تدریج،

## تجزیه و تحلیل آماری

برای بررسی طبیعی بودن توزیع یافته‌ها از آزمون شاپیروویلک و برای همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. به منظور تجزیه و تحلیل یافته‌ها از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌راه همراه با آزمون تعقیبی توکی در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ استفاده شد. سطح معنی‌داری کمتر از  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

نتایج وزن موش‌های صحرایی گروه‌های مختلف با توجه به اندازه‌گیری شاخص لی در جدول ۳ نمایش داده شده است. نتایج تحلیل آنالیز واریانس نشان داد در بیان ژن‌های *IL-6* ( $F=9.171$ ,  $P=0.001$ ) و *TNF-α* ( $F=22.344$ ,  $P=0.001$ ) در بین گروه‌های تحقیق، اختلاف معناداری وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد سطوح بیان ژن *IL-6* در گروه F.EX.ES در مقایسه با گروه‌های کنترل چاق (CO) و ( $P=0.001$ ) و روزه‌دار همراه با تحریک الکتریکی (F.ES) افزایش معناداری داشت ( $P=0.001$ ). همچنین، در گروه F.EX.ES در مقایسه با گروه F ( $P=0.047$ ) و F و F.EX ( $P=0.049$ ) افزایش معناداری مشاهده شد (نمودار ۱). در سطوح بیان ژن *TNF-α* نیز گروه‌های F.ES، F.EX و F.EX.ES در مقایسه با گروه CO افزایش معناداری داشتند ( $P=0.001$ ). همچنین، گروه F.EX در مقایسه با گروه F افزایش معناداری داشت ( $P=0.001$ ). سطوح *TNF-α* در گروه F.ES ( $P=0.001$ ) و F.EX.ES و ( $P=0.015$ ) در مقایسه با گروه F افزایش معناداری داشت (نمودار ۲).

$$C (\mu\text{g}/\mu\text{l}) = A260 \times \varepsilon \times d/1000$$

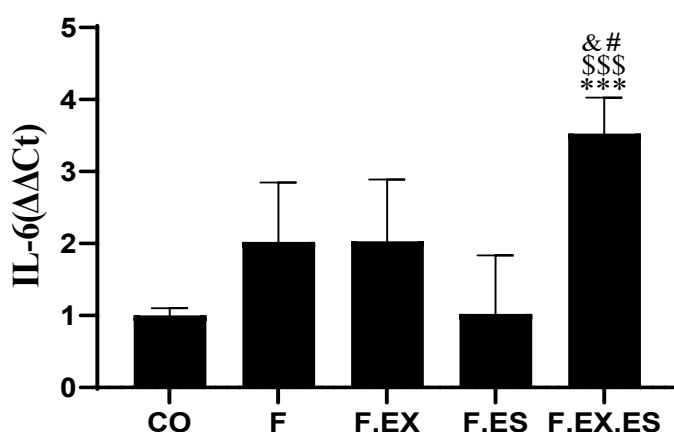
پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بسیار بالا، از تمامی نمونه‌های مورد مطالعه مراحل سنتز cDNA طبق پروتکل شرکت سازنده (یکتا تجهیز آزما، ایران) انجام گرفت و سپس cDNA سنتز شده برای انجام واکنش رونویسی معکوس استفاده شد. ابتدا، پرایمرهای طراحی شده، مربوط به ژن‌ها بررسی شد و سپس بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از روش کمی q-RT PCR انجام پذیرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه در جدول ۲ ارائه شده است. اندازه‌گیری بیان ژن‌های فاکتورهای مدنظر از بافت چربی با تکنیک Real time-PCR سنجیده و تمام پرایمرها با نرم‌افزار Allele IDv7.8 طراحی شد. از ژن  $\beta 2m$  (بتا ۲ میکروگلوبولین) به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. مقادیر بیان ژن با استفاده از فرمول  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  تجزیه و تحلیل شد [۲۴].

جدول ۲. توالی پرایمرهای مورد مطالعه

| ژن           | پرایمر                      |
|--------------|-----------------------------|
| <i>IL-6</i>  | پیشرو TTCACAAACTCCAGGTAGAAA |
|              | پسرو CAAAGAAATGATGGATGCTTC  |
| <i>TNF-α</i> | پیشرو TAGCTCCGTTTTCACAGAA   |
|              | پسرو ACGGAACCCCTCTATTATA    |
| $\beta 2m$   | باز ۱۶ CCAAGCCGCATTTT       |
|              | باز ۱۶ CCAAGCCGCATTTT       |

جدول ۳. میانگین و انحراف استاندارد وزن موش‌های صحرایی در مراحل مختلف

| گروه                                     | وزن اولیه (گرم) | وزن میانی (گرم) | وزن نهایی (گرم) |
|------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| کنترل چاق بدون روزه                      | ۲۱۰±۵           | ۳۶۰±۵           | ۳۶۵±۵           |
| کنترل چاق روزه‌دار                       | ۲۱۵±۵           | ۳۱۰±۵           | ۳۱۱±۴           |
| تحریک الکتریکی روزه‌دار                  | ۲۱۷±۵           | ۳۳۹±۵           | ۳۴۱±۴           |
| تمرین استقامتی روزه‌دار                  | ۲۱۸±۵           | ۳۴۰±۵           | ۳۳۸±۴           |
| تمرین استقامتی - تحریک الکتریکی روزه‌دار | ۲۲۰±۵           | ۳۲۰±۵           | ۳۲۳±۴           |



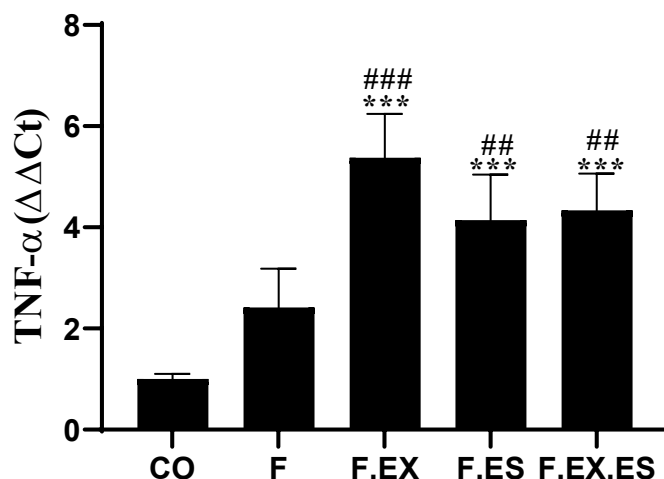
نمودار ۱. سطوح بیان ژن *IL-6* در گروه‌های مختلف (CO، کنترل چاق؛ F، روزه‌دار؛ F.EX، روزه‌دار و تمرین استقامتی؛ F.ES، روزه‌دار و شوک الکتریکی؛ F.EX.ES، روزه‌دار و تمرین استقامتی و شوک الکتریکی)

\*\*\* افزایش معنادار در مقایسه با گروه CO ( $P=0.001$ )

\$\$\$ افزایش معنادار در مقایسه با گروه F.ES ( $P=0.001$ )

# افزایش معنادار در مقایسه با گروه F ( $P=0.047$ )

& افزایش معنادار در مقایسه با گروه F.EX ( $P=0.049$ )



نمودار ۲. سطوح بیان ژن  $TNF-\alpha$  در گروه‌های مختلف (CO، کنترل چاق؛ F، روزه‌دار؛ F.EX، روزه‌دار و تمرین استقامتی؛ F.ES، روزه‌دار و شوک الکتریکی؛ F.EX.ES، روزه‌دار و تمرین استقامتی و شوک الکتریکی)

\*\*\* افزایش معنادار در مقایسه با گروه CO ( $P=0/001$ )

### افزایش معنادار در مقایسه با گروه F ( $P=0/001$ )

## افزایش معنادار در مقایسه با گروه F ( $P=0/015$ ) و ( $P=0/032$ )

## بحث

با توجه به نتایج پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد انجام چهار هفته روزه‌داری همراه با تحریک الکتریکی و تمرینات استقامتی باعث افزایش  $TNF-\alpha$  و  $IL-6$  در بافت چربی موش‌های چاق می‌شود. حق شناس و همکاران در مطالعه خود نشان دادند انجام شانزده هفته تمرین استقامتی در موش‌های دارای رژیم غذایی پرچرب اثر معناداری در سایتوکاین‌های التهابی ندارد [۲۵].  $IL-6$  نوعی سایتوکاین پلئوتروپیک با طیف وسیعی از عملکردها در تنظیم ایمنی، خون‌سازی و التهاب است. در ابتدا، تصور می‌شد که این ماده واسطه مهمی است که صرفاً در گسترش حالت التهابی نقش دارد.  $IL-6$  آثار التهابی را در هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و تطابقی واسطه می‌کند.  $IL-6$  نوتروفیل‌ها را به محل آسیب جذب می‌کند و در تمایز سلول‌های B و T نقش دارد. با وجود نقش التهابی شناخته‌شده آن،  $IL-6$  در زمینه ورزش اثر ضدالتهابی دارد. به نظر می‌رسد که  $IL-6$  آثار ضدالتهابی خود را از طریق القای سایتوکاین‌های ضدالتهابی، یعنی  $IL-10$  و  $IL-1Ra$  واسطه می‌کند. از دیدگاه مولکولی، گزارش شده است که می‌توان اقدامات متضاد  $IL-6$  را از طریق سیگنالینگ سلولی آن توضیح داد. به نظر می‌رسد که آثار التهابی آن توسط گیرنده محلول  $IL-6$  واسطه می‌شود، درحالی‌که آثار ضدالتهابی آن توسط گیرنده‌های متصل به غشا،  $Gp130$ ، واسطه می‌شود [۲۶].

فاکتور نکروز تومور آلفا ( $TNF-\alpha$ ) یک سایتوکاین التهابی است که با ماکروفاژها/مونوسیت‌ها در طول التهاب حاد تولید می‌شود و درحالی‌که مسئول برخی از سیگنال‌هایی است که باعث شروع وقایع داخل سلولی می‌شوند که به نکروز و آپوپتوز منجر می‌شوند، در مقاومت در برابر عفونت و تشکیل سرطان نقش مهمی دارد. سطح سرمی  $TNF-\alpha$  با التهاب، شوک سپتیک، آرتریت روماتوئید، بیماری‌های انگلی میزبان، چاقی و ایجاد مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد. آثار مهم اصلی آن استرس اکسیداتیو در سلول‌های اندوتلیال، مولکول‌های

چسبندگی، رگ‌زایی در سلول‌های اندوتلیال و افزایش تکثیر در سلول‌های تی‌هیلپر ( $t$ -helper) ( $CD4+$ ) است که خون‌سازی را تنظیم می‌کند. سطح  $TNF-\alpha$  در بیماری‌های التهابی، عفونت‌های ویروسی و باکتریایی افزایش می‌یابد، درحالی‌که در بیماری‌های خودایمنی کاهش می‌یابد [۲۷]. درباره اثر تمرینات ورزشی روی شاخص‌های التهابی مانند  $TNF-\alpha$  و  $IL-6$ ، مطالعات مختلف نتایج متفاوتی به دست آورده‌اند. دی‌مترو و همکاران در مطالعه‌ای با ۴۷ داوطلب گزارش کردند که هیچ تغییری در مقادیر  $TNF-\alpha$  قبل و بعد از ورزش وجود نداشت [۲۸]. ژیمینزو همکاران گزارش کردند که مقادیر  $TNF-\alpha$  در گروه‌های ورزش در مطالعه ورزش با شدت متوسط و بالا، پایین‌تر از گروه‌های کنترل بود [۲۹]. همچنین، کاسیمی و همکاران دریافتند که مقدار سرمی  $TNF-\alpha$  در هفته سوم روزه‌داری به‌طور معنی‌داری کمتر از مقدار سرمی  $TNF-\alpha$  قبل از روزه داری بود [۳۰]. سینق و همکاران گزارش کردند که تغذیه متناوب سطح  $TNF-\alpha$  را کاهش می‌دهد [۳۱]. گونباتر و همکاران در مطالعه خود نشان دادند ورزش با شدت متوسط و رژیم غذایی متناوب، به‌ویژه در گروه‌هایی که با رژیم غذایی پرچرب تغذیه شدند، سطح سایتوکاین‌های ضد التهابی را افزایش و سطح سایتوکاین‌های التهابی را کاهش می‌دهد [۲۷]. نتایج مطالعات ذکرشده با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر ناهمسو است. با توجه به بررسی‌های ذکرشده در مطالعات، بیشتر آن‌ها به بررسی سطح پلاسمایی سایتوکاین‌های التهابی در نمونه‌های خود پرداخته‌اند. از طرفی، به نظر می‌رسد مطالعات محدودی اثر بیان ژن سایتوکاین‌های التهابی در بافت چربی را پس از رژیم غذایی پرچرب و ترکیب تمرین استقامتی و روزه‌داری متناوب بررسی کرده باشند که با توجه به بررسی‌های انجام‌شده در دسترس محقق نیستند.

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که کاهش التهاب در بافت چربی، لیپولیز آدیپوسیت را مختل می‌کند و گسترش بافت چربی را تشدید می‌کند. همچنین، جالب توجه است که حتی پس از یک وعده غذایی

می‌تواند آزادسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند *TNF-α*، *IL-1b* و *IL-6* را مهار کند [۳۸]. همچنین، ES می‌تواند عملکرد سلول‌های التهابی را در سطح مولکولی تغییر دهد. در نتیجه، با تأثیر در تعداد سلول‌های ایمنی، به‌عنوان میانجی، از انتشار التهاب جلوگیری می‌کند [۳۹]. با توجه به افزایش سایتوکاین‌های *IL-6* و *TNF-α* پس از ES و تلفیق آن با روزه‌داری متناوب و تمرین استقامتی، به نظر می‌رسد این مطالعه جزء اولین مطالعات است و برای نتیجه‌گیری نیاز است که مطالعات دقیق‌تری در این باره انجام شود.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد چاقی باعث افزایش سایتوکاین‌های التهابی شود. از طرفی، انجام تمرینات استقامتی و روزه‌داری به‌تنهایی و همراه با یکدیگر به‌مدت چهار هفته می‌توانند در افزایش التهاب اثرگذاری بیشتری داشته باشند و به نظر می‌رسد برای بررسی دقیق‌تر مکانیسم اثر تمرین و روزه‌داری به انجام مطالعات با پروتکل زمانی بیشتری نیاز است.

با توجه به اطلاعات موجود در این زمینه، هنوز نمی‌توان به قطعیت سمت‌وسوی اثر روزه‌داری، تمرین استقامتی و تحریک الکتریکی و ترکیب سه متغیر با هم را بر بیان ژن سایتوکاین‌های التهابی تعیین کرد. بنابراین، محققان باید در پژوهش‌های خود این شکاف اطلاعاتی را مدنظر قرار دهند و برای بررسی دقیق‌تر درباره آن تحقیق کنند.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات اعلام می‌کنند.

### ملاحظات اخلاقی

این پژوهش در قالب رساله دکتری در دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات و با تأیید کمیته اخلاق IR.IAU.ARAK.REC.1403.259 از دانشگاه آزاد اسلامی اراک انجام گرفت.

### تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

### مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت و معیارهای استاندارد نویسندگی را براساس پیشنهادی کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی (ICMJE) رعایت کرده‌اند.

متعادل، افزایش سریعی در التهاب سیستمیک و محتوای بالاتر *IL-6* در بافت چربی موش‌های لاغر وجود دارد. بر این اساس، حذف برخی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در موش‌ها از طریق حذف ژن، به تغییراتی در چاقی منجر می‌شود که نشان می‌دهد التهاب در تنظیم متابولیسم و بازسازی بافت چربی نقش مهمی ایفا می‌کند [۳۲]. همچنین، افزایش تجزیه چربی پس از روزه‌داری با افزایش ورود لکوسیت‌ها و افزایش سطح سایتوکاین‌های التهابی در بافت چربی در افراد لاغر مرتبط است. درحالی‌که در مدل موش‌های چاق با التهاب مزمن خفیف روبه‌رو هستیم و پس از ناشتایی، التهاب کمتری در بافت چربی مشاهده می‌شد که راهبردی برای افزایش کاهش وزن است [۳۲، ۳۳]. با توجه به مسیر مکانیسمی افزایش عامل‌های التهابی پس از چاقی و انجام فعالیت‌های ورزشی، به نظر می‌رسد افزایش بیان ژن‌های *IL-6* و *TNF-α* در مطالعه حاضر به نوعی به‌عنوان واسطه برای القای سایتوکاین‌های ضدالتهابی، مانند *IL-10* باشد که در مطالعات به آن اشاره شده است [۳۴].

بالین‌حال، شناخت مسیر مکانیسمی اثرگذار در تمرین استقامتی و روزه‌داری و ترکیب این دو متغیر در بیان شاخص‌های التهابی در بافت چربی افراد چاق، نیازمند مطالعات بیشتری است.

از دیگر نتایج این تحقیق تأثیر ES از طریق فوت شوک و همچنین تلفیقی از تمرین استقامتی همراه با ES در بیان ژن *IL-10* و *TNF-α* در بافت چربی موش‌های چاق بود. القای ES موجب افزایش عامل‌های التهابی در موش‌های صحرایی شد. همچنین، تلفیق تمرین استقامتی و شوک الکتریکی موجب افزایش بیان *IL-10* و *TNF-α* شد. در اندک مطالعات انجام‌شده، باستانمندی و همکاران در مطالعه خود نشان دادند تحریک الکتریکی باعث افزایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی *IL-6* در بافت عضلانی شد. در این مطالعه گزارش شده است افزایش *IL-6* در عضلات، به کلسیم درون‌سلولی در عضلات وابسته است [۳۵]. بالین‌حال، تفاوتی که این مطالعه با مطالعه حاضر دارد بررسی بافت مدنظر است که در این مطالعه درباره بافت چربی مطالعه شده است. همچنین، دویسکا و همکاران نتیجه گرفتند که ES عصبی عضلانی برخی از فاکتورهای التهابی را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد و آثار ضدالتهابی را به‌همراه دارد [۱۶]. در گزارشی دیگر، تعدیل برخی از این سایتوکاین‌ها مانند *TNF-α* به‌واسطه ES عصبی‌عضلانی با بهبود آثار منفی بیماران قلبی همراه بوده است [۳۶] که نتایج این تحقیقات با مارکرهای التهابی تحقیق حاضر همسو نیست.

تحریک الکتریکی به‌عنوان مداخله می‌تواند مسیرهای ضدالتهابی کولینرژیک را با آزادکردن واسطه‌های التهابی مهار کند. در نتیجه، شروع و پیشرفت بیماری‌های مختلف مرتبط با التهاب را کند می‌کند [۳۷]. مسیر ضد التهابی کولینرژیک، متشکل از عصب واگ و ناقل آن استیل‌کولین، در تنظیم پاسخ التهابی نقش مهمی ایفا می‌کند. هنگامی که بدن آسیب می‌بیند، تحریک‌پذیری عصب واگ افزایش می‌یابد و باعث آزادشدن استیل‌کولین از انتهای عصب محیطی می‌شود. این روند

## References

- Ejtahed HS, Hasani-Ranjbar S, Malmir H, Razmandeh R, Pakmehr A, Khorshidi Y, et al. Guideline for Treatment of Obesity in Iranian Adults. Iran J Diabetes Metab. 2024;24(1):1-14. [Link]
- Kranjac AW, Kranjac D. Explaining Adult Obesity, Severe Obesity, and BMI: Five Decades of Change. Heliyon.

- 2023;9(5):e16023. [DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16210] [PMID: 37251838]
- Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and Inflammation: The Linking Mechanism and the Complications. Arch Med Sci. 2017;13(4):851-863. [DOI: 10.5114/aoms.2016.58928] [PMID: 28721154]

4. Pestel J, Blangero F, Watson J, Pirola L, Eljaafari A. Adipokines in Obesity and Metabolic-Related Diseases. *Biochimie*. 2023;212:48-59. [DOI: [10.1016/j.biochi.2023.04.008](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2023.04.008)] [PMID: [37068579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37068579/)]
5. Garg SS, Kushwaha K, Dubey R, Gupta J. Association between Obesity, Inflammation and Insulin Resistance: Insights into Signaling Pathways and Therapeutic Interventions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;200:110691. [DOI: [10.1016/j.diabres.2023.110691](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110691)] [PMID: [37150407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37150407/)]
6. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic Inflammation in the Etiology of Disease Across the Life Span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822-1832. [DOI: [10.1038/s41591-019-0675-0](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0)] [PMID: [31806905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806905/)]
7. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Licznar G, et al. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders—an Overview. *Nutrients*. 2019;11(3):673. [DOI: [10.3390/nu11030673](https://doi.org/10.3390/nu11030673)] [PMID: [30897855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30897855/)]
8. Wang S, Zhou H, Zhao C, He H. Effect of Exercise Training on Body Composition and Inflammatory Cytokine Levels in Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022;13:921085. [DOI: [10.3389/fimmu.2022.921085](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.921085)] [PMID: [35812437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35812437/)]
9. Cheung K, Chan V, Chan S, Wong MMH, Chung GKK, Cheng WY, et al. Effect of Intermittent Fasting on Cardiometabolic Health in the Chinese Population: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2024;16(3):357. [DOI: [10.3390/nu16030357](https://doi.org/10.3390/nu16030357)] [PMID: [38337642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38337642/)]
10. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Cardiometabolic Benefits of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*. 2021;41(1):333-361. [DOI: [10.1146/annurev-nutr-052020-041327](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-052020-041327)] [PMID: [34633860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34633860/)]
11. Ramezani S, Siahkhouhian M. T The Effect of Exercise Training on the Changes of Adipokines in Adipose Tissue in Patients With Type 2 Diabetes: A Review. *Iran J Diabetes Metab*. 2024;24(2):77-91. [Link]
12. Mulas A, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Lin S, Pavlou V, Varady KA. Effect of Intermittent Fasting on Circulating Inflammatory Markers in Obesity: A Review of Human Trials. *Front Nutr*. 2023;10:1146924. [DOI: [10.3389/fnut.2023.1146924](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1146924)] [PMID: [37139450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37139450/)]
13. Halson SL. Monitoring Training Load to Understand Fatigue in Athletes. *Sports Med*. 2014;44(Suppl 2):139-147. [DOI: [10.1007/s40279-014-0253-z](https://doi.org/10.1007/s40279-014-0253-z)] [PMID: [25200666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25200666/)]
14. Sloan RP, Shapiro PA, McKinley PS, Bartels M, Shimbo D, Lauriola V, et al. Aerobic Exercise Training and inducible Inflammation: Results of a Randomized Controlled Trial in Healthy, Young Adults. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e010201. [DOI: [10.1161/JAHA.118.010201](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010201)]
15. Szabó MR, Csont T, Csonka C. The Effect of electrical Stimulation of Skeletal Muscle on Cardioprotection and on Muscle-Derived Myokine Levels in rats: A Pilot Study. *Physiol Int*. 2023;110(2):135-149. [DOI: [10.1556/2060.2023.00198](https://doi.org/10.1556/2060.2023.00198)] [PMID: [37145937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37145937/)]
16. Dobšák P, Tomandl J, Spinarova L, Vitovec J, Dusek L, Novakova M, et al. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation and Aerobic Exercise Training on Arterial Stiffness and Autonomic Functions in Patients with Chronic Heart Failure. *Artif Organs*. 2012;36(10):920-930. [DOI: [10.1111/j.1525-1594.2012.01474.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2012.01474.x)] [PMID: [22882472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22882472/)]
17. Duarte FO, Sene-Fiorese M, Manzoni MSJ, de Freitas LF, Cheik NC, de Oliveira Duarte ACG, et al. Caloric Restriction and Refeeding Promoted Different Metabolic Effects in Fat Depots and Impaired Dyslipidemic Profile in Rats. *Nutrition*. 2008;24(2):177-186. [DOI: [10.1016/j.nut.2007.10.012](https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.10.012)] [PMID: [18068950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068950/)]
18. Anuradha R, Srinivas M, Satyavani M, Suresh K, Muralidhar M, Rajender Rao K. Preconceptional Paternal Caloric Restriction of High-Fat Diet-Induced Obesity in Wistar Rats Dysregulates the Metabolism of Their Offspring Via AMPK/SIRT1 Pathway. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):174. [DOI: [10.1186/s12944-024-02161-6](https://doi.org/10.1186/s12944-024-02161-6)] [PMID: [38851752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38851752/)]
19. Estadella D, Oyama LM, Dâmaso AR, Ribeiro EB, Do Nascimento CMO. Effect of Palatable Hyperlipidic Diet on Lipid Metabolism of Sedentary and Exercised Rats. *Nutrition*. 2004;20(2):218-224. [DOI: [10.1016/j.nut.2003.10.008](https://doi.org/10.1016/j.nut.2003.10.008)] [PMID: [14962690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14962690/)]
20. Malekipooya M. Response of Acute Incremental Aerobic Activity along with Electrical Stimulation on Some Markers of Angiogenesis in Isoproterenol Induced Rats. *EBNESINA*. 2024;26(1):28-37. [Link]
21. Malekipooya M, Khansooz M. The effect of a Session of Exercise and Early Electrical Stimulation on Some Inflammatory Markers of Infarcted Rats. *J Pract Stud Biosci Sport*. 2024;12(31):20-32. [DOI: [10.22077/jpsbs.2024.6536.1807](https://doi.org/10.22077/jpsbs.2024.6536.1807)]
22. Ramezani S, Bolboli L, Valinejad B, Yaqoubi M. The Effect of Six Weeks of Aerobic Exercise on Malondialdehyde and Superoxide Dismutase of Heart Tissue in Rats Poisoned With Steroid Dianabol. *J Vessels Circ*. 2021;2(4):179-186. [DOI: [10.32598/JVC.2.4.76.3](https://doi.org/10.32598/JVC.2.4.76.3)]
23. Amerian D, Nemati N, Azarbayjani MA, BagherPoor T. I Interactive Effect of Exercise Training and Octopamine on SIRT-1 Gene Expression in Brown Adipose Tissue of Male Rats fed with DFO. *RJMS* 2021; 28(4):57-65. [Link]
24. Shamsi B, Abedi B, Ramezani S. The Effect of Eight Weeks of Resistance Training with Consumption of Tribulus Terrestris Extract on Antioxidant Indices of Hippocampal Tissue in Male Rats Exposed to Stanazol. *J Appl Health Stud Sport Physiol*. 2022;9(1):48-60. [DOI: [10.22049/jahssp.2022.27659.1441](https://doi.org/10.22049/jahssp.2022.27659.1441)]
25. Hagh Shenar R, Gilani N, Jafari M. Effect of 16 Weeks Endurance Training and High Fat Diet on Plasma Level of Interleukins-6, 10 and Nesfatin-1 of Rats. *Sport Physiol*. 2015;6(24):49-60. [Link]
26. Docherty S, Harley R, McAuley JJ, Crowe LA, Pedret C, Kirwan PD, et al. The Effect of Exercise on Cytokines: Implications for Musculoskeletal Health: A Narrative Review. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2022;14(1):5. [DOI: [10.1186/s13102-022-00397-2](https://doi.org/10.1186/s13102-022-00397-2)] [PMID: [34991697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34991697/)]
27. Günbatır N, Bulduk B, Bezzin S, Oto G, Bayıroğlu F, Bulduk M. The Effect of Moderate-Intensity Physical Exercise on Some Serum Inflammation Markers and the Immune System in Rats Fed Intermittent Fasting with a High-Fat Diet. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(9):1687. [DOI: [10.3390/medicina59091687](https://doi.org/10.3390/medicina59091687)] [PMID: [37763806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37763806/)]
28. Dimitrov S, Hulteng E, Hong S. Inflammation and Exercise: Inhibition of Monocytic Intracellular TNF Production by Acute Exercise via  $\beta$ 2-Adrenergic Activation. *Brain Behav Immun*. 2017;61:60-68. [DOI: [10.1016/j.bbi.2016.12.017](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.017)] [PMID: [28011264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28011264/)]
29. Jiménez-Maldonado A, Montero S, Lemus M, Cerna-Cortés J, Rodríguez-Hernández A, Mendoza MA, et al. Moderate and High Intensity Chronic Exercise Reduces Plasma Tumor Necrosis Factor Alpha and Increases the Langerhans Islet Area in Healthy Rats. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2019;19(3):354-362. [PMID: [31475943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475943/)]
30. Kacimi S, Refat A, Fararjeh MA, Bustanji YK, Mohammad MK, Salem ML. Intermittent Fasting During Ramadan Attenuates Proinflammatory Cytokines and Immune Cells in Healthy Subjects. *Nutr Res*. 2012;32(12):947-955. [DOI: [10.1016/j.nutres.2012.06.021](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.06.021)] [PMID: [23244540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23244540/)]
31. Singh H, Kaur T, Manchanda S, Kaur G. Intermittent Fasting Combined with Supplementation with Ayurvedic Herbs Reduces Anxiety in Middle Aged Female Rats by Anti-Inflammatory Pathways. *Biogerontology*. 2017;18:601-614. [DOI: [10.1007/s10522-017-9706-8](https://doi.org/10.1007/s10522-017-9706-8)]
32. Lacerda DR, Nunes-Silva A, Silveira ALM, Costa KA, Rodrigues DF, Moraes MM, et al. Acute Exercise

- Modulates the Inflammatory Response in Adipose Tissue in Both Lean and Obese Mice. *Nutrition*. 2023;115:112092. [DOI: [10.1016/j.nut.2023.112092](https://doi.org/10.1016/j.nut.2023.112092)] [PMID: [37549454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37549454/)]
33. Rodrigues DF, do Carmo Henriques MC, Oliveira MC, Menezes-Garcia Z, Marques PE, da Glória Souza D, et al. Acute Intake of a High-Fructose Diet Alters the Balance of Adipokine Concentrations and Induces Neutrophil Influx in the Liver. *J Nutr Biochem*. 2014;25(4):388-394. [DOI: [10.1016/j.jnutbio.2013.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.11.012)] [PMID: [24485988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24485988/)]
  34. Xu S, Zhang J, Liu J, Ye J, Xu Y, Wang Z, et al. The Role of Interleukin-10 Family Members in Cardiovascular Diseases. *Int Immunopharmacol*. 2021;94:107475. [DOI: [10.1016/j.intimp.2021.107475](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107475)] [PMID: [33662690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33662690/)]
  35. Bustamante M, Fernández-Verdejo R, Jaimovich E, Buvinic S. Electrical Stimulation Induces *IL-6* in Skeletal Muscle through Extracellular ATP by Activating  $Ca^{2+}$  Signals and an *IL-6* Autocrine Loop. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(8):E869-E882. [DOI: [10.1152/ajpendo.00450.2013](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00450.2013)] [PMID: [24518675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518675/)]
  36. Karavidas AI, Raisakis KG, Parissis JT, Tsekoura DK, Adamopoulos S, Korres DA, et al. Functional Electrical Stimulation Improves Endothelial Function and Reduces Peripheral Immune Responses in Patients with Chronic Heart Failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2006;13(4):592-597. [DOI: [10.1097/01.hjr.0000219111.02544.ff](https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000219111.02544.ff)] [PMID: [16874150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16874150/)]
  37. Song XM, Wu XJ, Li JG, Le LL, Liang H, Xu Y, et al. The Effect of Electroacupuncture at ST36 on Severe Thermal Injury-Induced Remote Acute Lung Injury in Rats. *Burns*. 2015;41(7):1449-1458. [DOI: [10.1016/j.burns.2015.03.004](https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.03.004)] [PMID: [26188895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26188895/)]
  38. Sun X, LM SD, Hu L, Cai RL, Wu ZJ. Effects of Acupuncture Neiguan (PC 6) and Xinshu (BL 15) on the Expression of MMP-9 with Coronary Heart Disease Rats. *J Tradit Chin Med*. 2013;36:5-9. [Link]
  39. Kim MS, Lee SH, Kim JH, Kim OK, Yu AR, Baik HH. Anti-Inflammatory Effects of Step Electrical Stimulation on Complete Freund's Adjuvant (CFA) Induced Rheumatoid Arthritis Rats. *J Nanosci Nanotechnol*. 2019;19(10):6546-6553. [DOI: [10.1166/jnn.2019.17077](https://doi.org/10.1166/jnn.2019.17077)] [PMID: [31026991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31026991/)]