



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

Sport Physiology

Journal homepage: <https://spj.ssrc.ac.ir>



Original Article

The Effect of Intensive Aerobic Training with Omega-3 Supplementation on Level of Pro-Inflammatory Cytokines in Liver Tissue of Obese Mice

Kosar Anbari¹, Abdolhossein Taheri Kalani*¹, Mahnaz Omidi¹

1. Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Il.C., Islamic Azad University, Ilam, Iran

Received: 22-Sep-2025 | Accepted: 24-Nov-2025 | Online Available: 4-Jan-2026

*Corresponding Author: Abdolhossein Taheri Kalani, E-mail: taherikalani@ilam-iau.ac.ir

How to Cite: Anbari, K; Taheri Kalani, A; Omidi, M. (2026). The Effect of Intensive Aerobic Training with Omega-3 Supplementation on Level of Pro-Inflammatory Cytokines in Liver Tissue of Obese Mice. *Sport Physiology*, 17(68):91-106. (In Persian). Doi: [10.22089/spj.2025.18512.2402](https://doi.org/10.22089/spj.2025.18512.2402)

Extended Abstract

Background and Purpose

An imbalance between energy intake and expenditure leads to overweight and obesity, which is closely associated with excessive fat accumulation in adipose tissue. Adipocytes, the primary cells in adipose tissue, possess the capability to produce and secrete pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). These cytokines play a pivotal role in the pathogenesis of various liver diseases, including non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), by promoting chronic low-grade inflammation and metabolic dysfunction. Accumulating evidence suggests that structured exercise training can significantly improve liver cell function, potentially through mechanisms involving enhanced mitochondrial biogenesis, improved insulin sensitivity, and reduced oxidative stress, although the precise pathways remain incompletely elucidated. Nutrition emerges as another critical modulator of inflammatory processes, with diets enriched in omega-3 (ω -3) polyunsaturated fatty acids (PUFAs), particularly eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), demonstrating robust positive effects on human health, including prevention of inflammation and cardiometabolic disorders. Chronic inflammation constitutes a central driver in the development of metabolic disorders such as obesity, type 2 diabetes, and NAFLD, underscoring the necessity to explore combined exercise and dietary interventions capable of improving overall health by modulating key inflammatory markers. Despite extensive research on individual interventions, available evidence reveals a notable gap regarding the synergistic or potentially interfering effects of concurrent exercise



Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

training and ω -3 supplementation. Therefore, the present study was designed to investigate the effect of intensive aerobic training combined with ω -3 supplementation on the protein levels of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α in the liver tissue of obese mice, providing insights into their combined therapeutic potential for obesity-related liver inflammation.

Materials and Methods

This experimental study involved 30 male mice aged 12-14 weeks, randomly divided into five groups (n=6 per group): normal diet (ND), high-fat diet (HFD), HFD+ ω -3 supplementation, HFD+Training (HFD+T), and HFD+ ω -3+Training (HFD+ ω -3+T). All animals were housed under strictly controlled environmental conditions, including an average temperature of $22\pm 4^{\circ}\text{C}$, relative humidity of 40-50%, and a standardized 12:12-hour light/dark cycle, with unrestricted access to water and group-specific food. The entire protocol spanned 16 weeks, comprising two weeks of familiarization, eight weeks of obesity induction, and six weeks of intensive aerobic training intervention with or without ω -3 supplementation. Mice in the ND group received a standard chow diet throughout the study, formulated with 15% fat, 25% protein, and 60% carbohydrates to maintain normal body composition. Following the initial two-week acclimation period on standard diet, obesity was induced in the intervention groups (HFD, HFD+ ω -3, HFD+T, HFD+ ω -3+T) using a custom high-fat diet (HFD) sourced from the Royan Institute of Isfahan. This HFD composition included 45% fat, 35% carbohydrates, and 20% protein (in kcal), delivering 4.60 kcal/g of energy, which effectively promoted rapid weight gain and metabolic alterations characteristic of obesity. By the conclusion of the eight-week induction phase, the average body weight of obese mice reached 32.89 g, confirming successful model establishment. Subsequently, the HFD was discontinued across all intervention groups, reverting them to the standard diet to isolate the effects of the subsequent interventions. The intensive aerobic training protocol was administered over six weeks, consisting of five sessions per week. Each session involved progressive treadmill running progressing from 10 to 50 minutes at an intensity of 70-75% of maximal oxygen consumption (VO max), with speeds ranging from 25-30 meters per minute and a 15% incline to simulate high-intensity aerobic demand. Groups receiving ω -3 supplementation (HFD+ ω -3 and HFD+ ω -3+T) were administered 500 mg/kg body mass of EPA and DHA daily via oral gavage, ensuring consistent dosing. At study termination, liver tissues were harvested, and protein levels of IL-6 and TNF- α were quantified using the Bradford assay for total protein normalization and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for cytokine detection, following standard laboratory protocols.

Results

Statistical analysis revealed significant differences in body mass across the experimental groups ($p < 0.05$). Tukey's post hoc test indicated that at the onset of the intervention phase, body mass in the HFD, HFD+T, HFD+ ω -3, and HFD+ ω -3+T groups was markedly higher than in the ND group (all comparisons $p = 0.0001$), validating the obesity induction. At the intervention's conclusion, body mass remained significantly elevated in the HFD group ($p = 0.0001$), HFD+T group ($p = 0.029$), and HFD+ ω -3 group ($p = 0.031$) relative to ND, reflecting persistent obesity effects; however, no significant difference emerged between HFD+ ω -3+T and ND ($p = 0.067$), suggesting

effective mitigation by the combined intervention. Regarding inflammatory markers, data analysis demonstrated a significant elevation in hepatic IL-6 and TNF- α protein levels in the HFD+T ($p=0.0001$), HFD+ ω -3 ($p=0.0001$), and HFD+ ω -3+T ($p=0.012$) groups compared to ND, consistent with obesity-induced inflammation. Critically, all intervention groups exhibited substantial reductions versus HFD ($p=0.0001$). Furthermore, IL-6 and TNF- α levels were significantly lower in HFD+ ω -3 ($p=0.042$) and HFD+ ω -3+T ($p=0.0001$) compared to HFD+T alone, although the difference between HFD+ ω -3 and HFD+ ω -3+T was not statistically significant ($p=0.054$), indicating additive rather than fully synergistic suppression in cytokine reduction.

Conclusion

The findings confirm that HFD markedly elevates IL-6 and TNF- α protein levels in liver tissue relative to ND, exacerbating pro-inflammatory states. The mechanisms underlying HFD-induced increases in these markers remain incompletely understood but are hypothesized to involve adipose tissue expansion and ectopic fat deposition in the liver, leading to hepatocyte damage through inflammatory cytokine release and reactive oxygen species (ROS) generation. In contrast, intensive aerobic training, ω -3 supplementation, and their combination effectively attenuated IL-6 and TNF- α levels. Notably, ω -3 supplementation outperformed intensive aerobic training alone in cytokine reduction, highlighting its potent anti-inflammatory properties. Regular aerobic exercise mitigates liver inflammation in models of nonalcoholic fatty liver disease by decreasing macrophage infiltration, elevating antioxidant enzyme expression (e.g., superoxide dismutase, catalase), and normalizing ROS homeostasis. ω -3 fatty acids exert superior anti-inflammatory effects by serving as precursors for specialized pro-resolving mediators such as resolvins, protectins, and maresins, which actively resolve inflammation at sites of injury. These PUFAs competitively inhibit pro-inflammatory ω -6 fatty acid derivatives—including arachidonic acid metabolites like prostaglandins, leukotrienes, and lipoxins—produced via cyclooxygenase and lipoxygenase pathways. The study's culminating observation—a synergistic interaction between intensive aerobic exercise and ω -3 supplementation—manifested in enhanced suppression of IL-6 and TNF- α protein expression in obese mice liver tissue, suggesting complementary mechanisms that amplify anti-inflammatory outcomes beyond individual therapies.

Keywords: Intensive Aerobic Training, Omega-3, High-Fat Diet, Supplementation, Inflammation.

Article Message

The combination of intensive aerobic exercise and ω -3 supplementation demonstrates a clear synergistic effect in modulating inflammatory markers within liver tissue of obese models. Considering chronic inflammation's foundational role in fatty liver disease pathogenesis and broader metabolic disorders, these findings advocate exercise and targeted nutritional interventions as efficacious strategies for disease management, extending beyond inflammation control to metabolic restoration. Nevertheless, additional mechanistic studies are warranted to delineate precise signaling pathways and translate these benefits to clinical populations.

Ethical Considerations

The ethics review board of Islamic Azad University, Ilam branch, approved the present study with the code of IR.IAU.ILAM.REC.1402.063.

Authors' Contributions

Conceptualization: Abdolhossein Taheri Kalani, Kosar Anbari

Data Collection: Kosar Anbari, Mahnaz Omid

Data Analysis: Abdolhossein Taheri Kalani, Mahnaz Omid

Manuscript Writing: Mahnaz Omid, Kosar Anbari

Review and Editing: Abdolhossein Taheri Kalani

Literature Review: Abdolhossein Taheri Kalani, Mahnaz Omid, Kosar Anbari

Project Manager: Abdolhossein Taheri Kalani

Any Other Contribution: Avin Stem Gen Bio Health Inc. performed experimental analysis.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest regarding the publication of this study.

Acknowledgments

The authors thank Avin Stem Gen Bio Health Inc. for technical support performing.





اثر تمرین هوازی شدید همراه با مکمل امگا-۳ بر میزان سایتوکین‌های پیش‌التهابی بافت کبدی موش‌های چاق

کوثر عنبری^۱ ID، عبدالحسین طاهری کلانی^{۲*} ID، مهناز امید^۲ ID

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ایلام، دانشگاه آزاد اسلامی، ایلام، ایران
۲. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ایلام، دانشگاه آزاد اسلامی، ایلام، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۳۱ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۰۳ | تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۱۰/۱۴

*نویسنده مسئول: عبدالحسین طاهری کلانی، ایمیل: taherikalani@ilam-iau.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: عنبری، کوثر؛ طاهری کلانی، عبدالحسین؛ امید، مهناز. (۱۴۰۴). اثر تمرین هوازی شدید همراه با مکمل امگا-۳ بر میزان سایتوکین‌های پیش‌التهابی بافت کبدی موش‌های چاق. فیزیولوژی ورزشی، ۱۷(۶۸): ۹۱-۱۰۶.

چکیده

هدف: مشخص شده است که اسیدهای چرب امگا-۳ ($\omega 3$) آثار ضدالتهابی دارند و پژوهش‌های اخیر توانایی بالقوه آن‌ها را در کاهش التهاب مزمن نشان داده‌اند؛ بر این اساس، پژوهش حاضر با هدف تعیین اثر شش هفته تمرین هوازی شدید و دریافت مکمل $\omega 3$ بر میزان پروتئین اینترلوکین-۶ (IL-6) و عامل نکروز دهنده توموری-آلفا (TNF- α) در بافت کبدی موش‌های چاق اجرا شد. مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی، ۳۰ سر موش نر بالغ به طور تصادفی به پنج گروه (n=۶) جیره استاندارد (ND)، جیره پرچرب (HFD)، جیره پرچرب+تمرین (HFD+T)، جیره پرچرب+ $\omega 3$ (HFD+ $\omega 3$) و جیره پرچرب+تمرین+ $\omega 3$ (HFD+T+ $\omega 3$) تقسیم شدند. تمرین هوازی شدید شامل ۱۰ تا ۵۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان با شدت ۷۵-۷۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه، سرعت ۲۵ تا ۳۰ متر در دقیقه و شیب ۱۵ درصد، به مدت شش هفته بود. گروه‌های مکمل طی دوره مداخله، مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از توده بدن از مکمل‌های EPA و DHA را به صورت گاوآژ دریافت کردند. میزان پروتئین IL-6 و TNF- α در بافت کبدی با روش برادفورد اندازه‌گیری شد. داده‌های جمع‌آوری شده با آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک‌راهه و تعقیبی توکی در سطح معناداری $P < 0.05$ تحلیل شدند. یافته‌ها: میزان پروتئین‌های IL-6 و TNF- α در گروه‌های HFD+T، HFD+ $\omega 3$ و HFD+T+ $\omega 3$ در مقایسه با گروه ND به طور معناداری بیشتر و در مقایسه با گروه HFD کمتر بود. همچنین میزان این دو پروتئین در گروه‌های HFD+ $\omega 3$ و HFD+T+ $\omega 3$ در مقایسه با گروه HFD+T به طور معناداری کمتر بود؛ هرچند بین این دو گروه تفاوت معناداری دیده نشد. نتیجه‌گیری: طبق این یافته‌ها، ترکیب تمرین هوازی شدید و دریافت مکمل $\omega 3$ دارای اثر هم‌افزایی در تعدیل التهاب بافت کبدی ناشی از چاقی است.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی شدید، امگا-۳، جیره پرچرب، مکمل، التهاب.



مقدمه

نبود تعادل بین میزان دریافت انرژی و مصرف آن منجر به اضافه‌وزن و چاقی می‌شود و با تجمع بیش‌ازحد چربی در بافت چربی همراه است (۱). گزارش شده است که چاقی و اختلالات متابولیک ناشی از آن مانند سندرم متابولیک، کبد چرب، دیابت و آترواسکلروز با التهاب مزمن ارتباط دارد. بیماری کبد چرب در نتیجه تغذیه با رژیم غذایی پرکالری یا پرچرب ایجاد شده و منجر به استئاتوز کبدی و آسیب به آن می‌شود (۲). آسیب کبدی ناشی از رژیم غذایی پرچرب با تجمع تری‌گلیسرید در هیپاتوسیت‌ها به دنبال استریفیکاسیون اسیدهای چرب آزاد و گلیسرول ایجاد می‌شود (۳). سلول‌های چربی علاوه بر ذخیره لیپیدها، قادر به تولید و ترشح واسطه‌های التهابی مانند اینترلوکین-۱ (IL-1)، IL-6 و عامل نکروز توموری-آلفا (TNF- α)^۲ هستند (۴). به طور گسترده پذیرفته شده است که سایتوکین‌ها به عنوان واسطه‌های التهاب، نقش مهمی در بروز فیبروز، سیروز و کبد چرب غیرالکلی ایفا می‌کنند (۵). مطالعات پیشین چندین واسطه التهابی دخیل در توسعه و پیشرفت کبد چرب غیرالکلی، مانند TNF- α ، IL-6، IL-1 β و پروتئین واکنش گر C (CRP)^۳ را گزارش کرده‌اند (۶، ۷). برخی از این واسطه‌های التهابی با عملکردهای تعدیل‌کننده دستگاه ایمنی می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی برای ارزیابی شدت و پیش‌بینی پیش‌آگهی کبد چرب غیرالکلی به کار روند (۶). مداخله‌های گوناگونی برای کاهش خطر بیماری‌های مرتبط با التهاب مزمن و ارتقای سلامت متابولیکی در نظر گرفته شده‌اند. اصلاح سبک زندگی مانند افزایش سطح فعالیت بدنی و تغییر رژیم غذایی، از جمله راهکارهای درمان اختلالات سوخت‌وسازی مانند کبد چرب غیرالکلی به شمار می‌روند (۸). شواهد نشان می‌دهند که اجرای تمرینات ورزشی، عملکرد سلول‌های کبدی به عنوان اصلی‌ترین عضو درگیر در فرایندهای سوخت‌وسازی را از راه مکانیسم‌های ناشناخته‌ای بهبود می‌بخشد (۹). فرض بر این است که تمرین ورزشی با کاهش تجمع تری‌گلیسرید و آنزیم‌های درون کبدی، بهبود حساسیت انسولینی، کاهش فشار اکسایشی و تعدیل عوامل التهابی، فواید چندعاملی برای اختلالات سوخت‌وسازی دارد (۱۰). انجام ۳۰ دقیقه تمرین هوازی با شدت کم تا متوسط و پنج جلسه در هفته، برای کاهش خطر ابتلا به اختلالات سوخت‌وسازی پیشنهاد شده است (۱۱). براساس پژوهش‌ها، شدت فعالیت ورزشی نسبت به حجم آن مؤثرتر است (۱۲). گزارش شده است که تمرین هوازی با کاهش نشانگرهای التهابی سرمی (۱۳، ۱۴) و بافت کبدی (۱۵، ۱۶) در آزمودنی‌های مبتلا به کبد چرب همراه است. مشخص شده است که تغذیه، از دیگر راهکارهای تعدیل التهاب است. در این راستا، آثار مثبت رژیم‌های غذایی غنی از اسیدهای چرب امگا-۳ (omega-3) بر سلامت انسان از جمله دستگاه قلبی‌عروقی، انواع سرطان، عملکرد مغز، مقاومت به انسولین و پیشگیری از التهاب مشخص شده است (۱۷). غذاهای دریایی مانند ماهی منبع اصلی دو نوع از اسیدهای چرب مهم شامل اسید ایکوزاپنتانویک (EPA)^۴ و اسید دوکوزاهگزانویک (DHA)^۵ است و از آنجاکه در بدن انسان

-
1. Interleukin-1 (IL-1)
 2. Tumor Necrosis Factor α (TNF- α)
 3. C-Reactive Protein (CRP)
 4. Eicosapentaenoic Acid (EPA)
 5. Docosahexaenoic Acid (DHA)

سنتر نمی‌شود، باید از راه رژیم غذایی دریافت شود (۱۸). آثار ضدالتهابی EPA و DHA در شرایط چاقی (۱۹)، سالمندی (۲۰) و بیماری‌هایی مانند دیابت (۲۱) و آترواسکلروز (۲۲) تأیید شده است. اثربخشی $\omega 3$ بر درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی نشان داده شده است (۲۳)، ولی شواهدی در مورد نقش آن در تعدیل نشانگرهای التهابی در این بیماری وجود ندارد.

با توجه به نقش مهم التهاب مزمن در بروز اختلالات سوخت‌وسازی مانند کبد چرب غیرالکلی، بررسی مداخله‌های ورزشی و غذایی که ممکن است با تعدیل نشانگرهای التهابی موجب سلامت بافت کبدی شود، ضرورت دارد؛ با وجود این، اثر تعاملی تمرینات ورزشی و مکمل $\omega 3$ بر نشانگرهای التهابی بافت کبدی کمتر مدنظر قرار گرفته است و در این زمینه خلأ پژوهشی وجود دارد. طبق شواهد موجود، در مورد آثار هم‌افزایی یا تداخل استفاده هم‌زمان از تمرینات ورزشی و مکمل $\omega 3$ ، اطلاعاتی در دسترس نیست؛ بنابراین پژوهش حاضر با هدف تعیین اثر شش هفته تمرین هوازی شدید همراه با دریافت مکمل $\omega 3$ بر میزان پروتئین سایتوکین‌های پیش‌التهابی (IL-6 و TNF- α) در بافت کبدی موش‌های چاق شده با جیره پرچرب اجرا شد.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش

این پژوهش از نوع بنیادی و روش اجرای آن تجربی بود. نمونه‌های مطالعه، ۳۰ سر موش سوری نر بالغ آزمایشگاهی (دامنه وزن ۲۴-۲۰ گرم) بودند که پس از دو هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه به طور تصادفی به پنج گروه (شش سر موش) جیره استاندارد (ND)، جیره پرچرب (HFD)، جیره پرچرب+تمرین (HFD+T)، جیره پرچرب+ $\omega 3$ (HFD+ $\omega 3$) و جیره پرچرب+تمرین+ $\omega 3$ (HFD+T+ $\omega 3$)، تقسیم شدند. حیوانات در قفسه‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری در شرایط کنترل شده محیطی با میانگین دمای 22 ± 4 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰-۴۰ درصد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه هر گروه نگهداری شدند. این مطالعه به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد واحد ایلام (با کد IR.IAU.ILAM.REC.1402.063) رسید و تمام مراحل آن مطابق بیانیه‌ی هلسینکی انجام شد.

جیره غذایی استاندارد و پرچرب

پژوهش در یک دوره ۱۶ هفته‌ای شامل دو هفته آشنایی، هشت هفته القای چاقی و شش هفته اجرای تمرین هوازی همراه با دریافت مکمل $\omega 3$ اجرا شد. حیوانات گروه کنترل در کل دوره مطالعه با جیره استاندارد حاوی ۱۵ درصد چربی، ۲۵ درصد پروتئین و ۶۰ درصد کربوهیدرات تغذیه شدند (۲۴). پس از دو هفته دریافت جیره غذایی استاندارد در حیوانات گروه‌های مداخله، با استفاده از جیره پرچرب تهیه شده از مؤسسه رویان اصفهان، طی هشت هفته، چاقی القا شد. جیره غذایی پرچرب شامل ۴۵ درصد چربی (کیلوکالری)، ۳۵ درصد کربوهیدرات (کیلوکالری) و ۲۰ درصد پروتئین (کیلوکالری) معادل ۴/۶۰ کیلوکالری در گرم بود. میانگین وزن موش‌ها پس از چاق شدن به ۳۲/۸۹ گرم رسید.

پس از القای چاقی، جیره غذایی پرچرب حذف شد و از جیره استاندارد در همه گروه‌ها استفاده شد. وزن حیوانات با ترازوی مدل Ronso 322 ساخت ژاپن با دقت ۱ گرم اندازه‌گیری شد.

پروتکل تمرین هوازی شدید

پروتکل تمرینی به مدت شش هفته و پنج جلسه در هفته اجرا شد (۲۵). قبل از شروع تمرین اصلی و به‌منظور آشناسازی با چگونگی فعالیت روی نوارگردان، موش‌ها به مدت یک هفته، ۵ دقیقه در روز با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه روی نوارگردان ویژه جوندگان، طی پنج روز راه رفتند. پس از آشناسازی، حیوانات یک آزمون ورزشی فزاینده تا مرز واماندگی برای تعیین سرعت بیشینه انجام دادند. آزمون فزاینده با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه شروع و هر ۳ دقیقه یک بار ۳ متر بر دقیقه بر سرعت نوارگردان افزوده شد. آزمون تا لحظه رسیدن به خستگی و توانایی نداشتن حیوانات در دویدن با وجود ایجاد شوک الکتریکی ادامه یافت (۲۶). با توجه به ارتباط زیاد سرعت نوارگردان با اکسیژن مصرفی بیشینه (VO_{2Max})، سرعت بیشینه اندازه‌گیری شده به‌عنوان اکسیژن مصرفی بیشینه در نظر گرفته شد (۲۰)؛ از این رو شدت پروتکل تمرینی اصلی براساس سرعت بیشینه به‌دست‌آمده تنظیم شد. در سرتاسر برنامه تمرین، شدت نسبی کار معادل ۷۵-۷۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه و شیب نوارگردان ۱۵ درصد بود. سرعت نوارگردان نیز از ۲۵ متر بر دقیقه در هفته اول شروع شد و به ۳۰ متر بر دقیقه در هفته ششم رسید. مدت زمان تمرین از ۱۰ دقیقه در روز در هفته اول شروع شد و به ۵۰ دقیقه در روز در هفته ششم رسید. برای رسیدن به شدت مدنظر، سرعت و شیب نوارگردان طی ۵-۱۰ دقیقه به صورت پلکانی افزوده شد. موش‌ها در ابتدا و انتهای هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه با سرعت ۱۵-۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر درجه، برای گرم کردن و سرد کردن روی نوارگردان دویدند (۲۵).

روش دریافت مکمل $\omega 3$

در این پژوهش از کپسول Eurho Vital Omega-3 ساخت شرکت سیگمای آلمان، حاوی ۲۵۰ میلی‌گرم DHA و ۱۸۰ میلی‌گرم EPA استفاده شد. مجموع دریافت مکمل EPA و DHA برای پنج روز تمرین در هفته ۵۰۰ میلی‌گرم میلی‌گرم بر کیلوگرم از توده بدن بود. پس از اجرای هر جلسه تمرینی، طی شش هفته مکمل به صورت گاواژ به حیوانات خوراندند شد (۲۷).

روش بافت‌برداری و اندازه‌گیری متغیرها

بافت‌برداری ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و به دنبال یک شب ناشتایی انجام گرفت. ابتدا حیوانات با تزریق درون‌صفاقی مخلوط کتامین ۵۰-۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و زایلازین ۵-۳ میلی‌گرم/کیلوگرم بیهوش شدند. پس از اطمینان از بیهوشی توسط متخصصان با بررسی آزمون‌های درد، حفره شکمی حیوانات شکافته شد و بافت کبد آن‌ها بادقت جدا شد. میزان ۵۰ میلی‌گرم از بافت کبدی موش‌ها پس از شستشو با سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ سی‌سی قرار داده شد و برای انجام آزمایش‌های سلولی مولکولی به آزمایشگاه منتقل شد.

روش تهیه هموژن بافتی

به‌منظور ارزیابی میزان IL-6 و TNF- α ، نخست ۱۰۰ میلی‌گرم نمونه از بافت کبد با استفاده از ۵۰۰ میکرو لیتر بافر هموژن (۱ mM NaF، ۱٪ Triton X-۱۰۰۰، ۱۵۰ mM NaCl، ۵۰ mM Tris-HCL) حاوی مهارکننده پروتئاز (سیگما، آمریکا) و دستگاه هموژنایزر (Heidolph، آلمان) و روی یخ با دور ۲۵۰۰ در دقیقه هموژن شد. سپس نمونه هموژن‌شده بافتی در دور ۱۰۰۰۰ rpm به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ و مایع رویی به‌منظور اندازه‌گیری IL-6 و TNF- α استفاده شد. مقدار پروتئین در نمونه هموژن بافتی با استفاده از روش برادفورد اندازه‌گیری شد. در نهایت، مقادیر IL-6 و TNF- α پس از اندازه‌گیری بر مقدار پروتئین بافتی تقسیم شد و نتایج برحسب میلی‌گرم پروتئین بافت گزارش شد.

ارزیابی پروتئین به روش برادفورد

برای ارزیابی میزان پروتئین در نمونه هموژن بافتی از روش برادفورد استفاده شد؛ بر این اساس، مقدار ۲۰ میکرو لیتر نمونه هموژن بافتی (نمونه) و ۲۰ میکرو لیتر آب مقطر (بلانک) به صورت دو بار تکرار در چاهک‌های پلیت ۹۶ خنله اضافه شد. سپس به نمونه‌ها و بلانک مقدار ۴۰ میکرو لیتر معرف برادفورد و ۱۴۰ میکرو لیتر آب مقطر اضافه شد و پس از مخلوط کردن با استفاده از دستگاه پلیت ریدر مدل Bioteck ساخت آمریکا، جذب نمونه‌ها در طول موج ۴۹۵ نانومتر مشخص شد. به‌منظور تعیین غلظت پروتئین در نمونه‌ها، از منحنی استاندارد پروتئین سرم آلبومین گاوی با غلظت‌های ۲، ۵، ۱۰، ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر استفاده شد. پس از رسم منحنی استاندارد تغییرات جذب نمونه‌های استاندارد در برابر غلظت آن‌ها، فرمول خط استخراج شد و با استفاده از فرمول خط، غلظت نمونه‌های مجهول محاسبه شد.

ارزیابی سایتوکین‌های IL-6 و TNF- α

برای ارزیابی سایتوکین‌های التهابی از کیت الیزا اختصاصی گونه (Sunlong Biotechnology Inc، چین) طبق دستورالعمل شرکت سازنده استفاده شد. نتایج براساس پیکوگرم بر میلی‌گرم پروتئین بافت گزارش شد.

روش آماری

نخست با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک، طبیعی بودن توزیع داده‌ها تأیید شد. به‌منظور مقایسه وزن آزمودنی‌ها در گروه‌های بررسی‌شده، از آزمون تحلیل واریانس ترکیبی (مانوا) استفاده شد. همچنین برای مقایسه میانگین پروتئین‌های اندازه‌گیری‌شده بین گروه‌ها از آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌طرفه (آنوا) و تعقیبی توکی استفاده شد. داده‌های گردآوری‌شده توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ در سطح معناداری $P < 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج

میانگین و خطای استاندارد میانگین (SEM) توده بدن نمونه‌های آماری پیش و پس از مداخله، در جدول ۱ آورده شده است. نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که بین توده بدن در گروه‌های بررسی‌شده تفاوت معناداری وجود داشت ($P < 0.05$). آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در ابتدای مداخله میزان توده بدن در گروه‌های HFD، HFD+T،

HFD+T+ ω 3 و HFD+ ω 3 در مقایسه با گروه ND بیشتر بود (همه، $P=0/0001$). همچنین در پایان مداخله، میزان توده بدن در گروه‌های HFD ($P=0/0001$)، HFD+T ($P=0/029$) و HFD+ ω 3 ($P=0/031$) افزایش معناداری را در مقایسه با گروه ND نشان داد، اما بین دو گروه HFD+T+ ω 3 و ND تفاوت معناداری وجود نداشت ($P=0/067$).

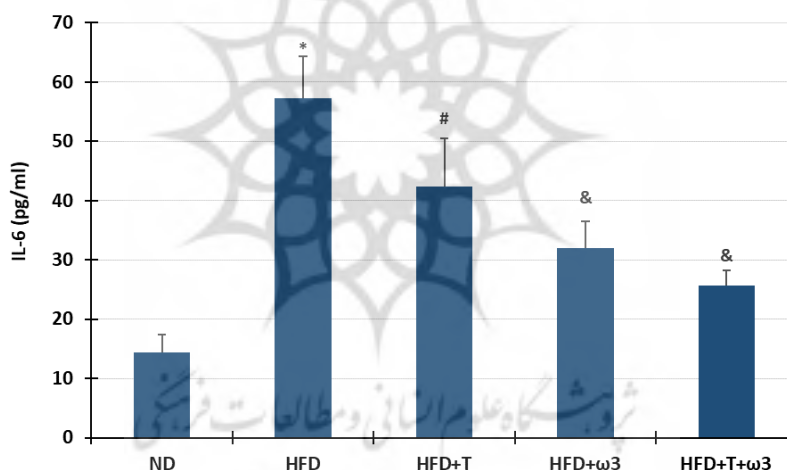
جدول ۱- میانگین و خطای استاندارد میانگین (SEM) توده بدن حیوانات (گرم) در گروه‌های بررسی شده

Table 1- Mean and standard error of the mean (SEM) of animal body mass (gr) in the studied groups

سطح معناداری P-Value	پس از مداخله Post- Intervention	پیش از مداخله Pre- Intervention	گروه‌ها Groups
0.0001	25.47±1.82	22.84±1.33	رژیم نرمال ND
	35.73±2.41*	32.26±2.15*	رژیم پرچرب HFD
	28.19±1.92*	32.64±1.74*	رژیم پرچرب+تمرین HFD+T
	28.38±1.97*	32.75±2.08*	رژیم پرچرب+امگا-۳ HFD+ ω 3
	27.16±1.88	33.93±2.26*	رژیم پرچرب+تمرین+امگا-۳ HFD+T+ ω 3

* Significant difference compared to ND group ($P\leq 0.031$)

* تفاوت معنادار در مقایسه با گروه ND ($P\leq 0/031$)



شکل ۱- میزان پروتئین IL-6 بافت کبدی (میانگین و انحراف استاندارد)

* تفاوت معنادار در مقایسه با همه گروه‌ها ($P\leq 0/012$)، # تفاوت معنادار در مقایسه با گروه‌های ND و HFD ($P\leq 0/001$)، & تفاوت معنادار در مقایسه با

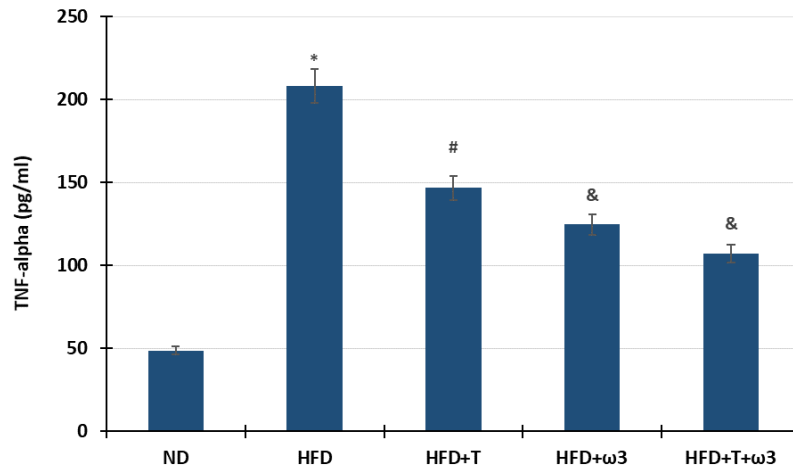
گروه‌های ND، HFD و HFD+T ($P\leq 0/042$)

Figure 1- IL-6 protein levels in liver tissue (Mean & Standard Deviation)

* Significant difference compared to all groups ($P\leq 0.012$), # Significant difference compared to ND and HFD groups ($P\leq 0.0001$), & Significant difference compared to ND, HFD and HFD+T groups ($P\leq 0.042$)

تحلیل داده‌ها با آزمون‌های آنوای یک‌طرفه و تعقیبی توکی، بیانگر افزایش معنادار میزان پروتئین‌های IL-6 و TNF- α در گروه‌های HFD+T ($P=0/0001$)، HFD+ ω 3 ($P=0/0001$) و HFD+T+ ω 3 ($P=0/012$) در مقایسه با گروه ND و کاهش معنادار در مقایسه با گروه HFD ($P=0/0001$) بود. همچنین میزان این دو پروتئین در گروه‌های HFD+ ω 3

($P=0/042$) و ($P=0/001$) در مقایسه با گروه HFD+T، به طور معناداری کاهش یافت؛ هرچند بین این دو گروه تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0/054$) (شکل‌های ۱ و ۲).



شکل ۲- میزان پروتئین TNF-α بافت کبدی (میانگین و انحراف استاندارد)

* تفاوت معنادار در مقایسه با همه گروه‌ها ($P<0/0001$), # تفاوت معنادار در مقایسه با گروه‌های ND و HFD ($P<0/0001$), & تفاوت معنادار در مقایسه با گروه‌های ND, HFD و HFD+T ($P<0/019$)

Figure 2- TNF-α protein levels in liver tissue (Mean & Standard Deviation)

* Significant difference compared to all groups ($P\leq 0.0001$); # Significant difference compared to ND and HFD groups ($P\leq 0.0001$); & Significant difference compared to ND, HFD and HFD+T groups ($P\leq 0.019$)

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که جیره پرچرب باعث افزایش میزان پروتئین‌های IL-6 و TNF-α در بافت کبدی در مقایسه با جیره استاندارد شد؛ در حالی که تمرین هوازی شدید، مکمل ω3 و تمرین هوازی شدید همراه با مکمل ω3 موجب کاهش این دو سایتوکین شدند. همچنین مکمل ω3 در کاهش میزان پروتئین‌های IL-6 و TNF-α مؤثرتر از تمرین هوازی شدید بود.

همسو با یافته‌های این پژوهش، گزارش شده است که جیره پرچرب با افزایش نشانگرهای پیش‌التهابی همراه است (۲۸)، افزایش عامل هسته‌ای کاپا B (NF-κB)، IL-1 و TNF-α بافت کبدی در موش‌های دریافت‌کننده هشت هفته جیره پرچرب شامل ۴۳ درصد کربوهیدرات، ۴۰ درصد چربی و ۱۷ درصد پروتئین گزارش شده است (۱۵). در پژوهش دیگری مشخص شد که هشت هفته جیره پرچرب با افزایش NF-κB، IL-6 و TNF-α بافت قلبی موش‌های صحرایی سالمند همراه است (۲۰). همچنین افزایش فعالیت NF-κB و میزان mRNA کبدی IL-1β و TNF-α کبدی پس از شانزده هفته جیره پرچرب در موش‌ها مشاهده شده است (۲۸). مکانیسم‌های افزایش نشانگرهای پیش‌التهابی در اثر جیره پرچرب هنوز به خوبی مشخص نشده است؛ هرچند برخی پژوهشگران عنوان کرده‌اند که شرایط پیش‌التهابی در بافت کبد که با چاقی ناشی از جیره غذایی پرچرب مرتبط است، ممکن است ناشی از نفوذ چربی به درون بافت کبد باشد (۲۹)؛ در نتیجه چربی تجمع‌یافته در کبد با تولید عوامل التهابی و گونه‌های اکسیژن فعال

1. Nuclear Factor-Kappa B (NF-κB)

(ROS)^۱ موجب آسیب به هیپاتوسیت‌ها می‌شود (۴)؛ بنابراین مهار التهاب مزمن به‌عنوان یک راهکار درمانی برای بیماری‌های کبدی در نظر گرفته شده است.

افزون بر این، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که پس از شش هفته تمرین هوازی شدید میزان پروتئین IL-6 و TNF- α در در بافت کبدی موش‌های سوری به طور معناداری کاهش یافت. در چندین مطالعه آثار تمرینات هوازی بر میزان عوامل التهابی بررسی شد و نتایج متفاوتی به دست آمد. همسو با این یافته، کاهش میزان بیان پروتئینی IL-1 و TNF- α در بافت کبدی پس از هشت هفته تمرین هوازی در موش‌های چاق گزارش شد (۱۵). تمرین ورزشی بلندمدت نیز بیان TNF- α را در بافت کبدی موش‌های چاق کاهش داد (۱۶). به نظر می‌رسد، مشابهت پروتکل تمرینی و ویژگی‌های آزمودنی‌ها از جمله دلایل دستیابی به نتایج همسو است. به طور مشابه، هشت هفته تمرین هوازی میزان بیان ژن IL-6 و TNF- α را در بافت قلب موش‌های چاق کاهش داد (۲۰). همچنین هشت هفته تمرین تناوبی شدید با کاهش سطح سرمی TNF- α و CRP در موش‌های مبتلا به کبد چرب همراه بود (۱۴، ۱۳). مشخص شده است که فعالیت ورزشی منظم، از راه کاهش نفوذ ماکروفاژها به کبد و افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و تنظیم سطح ROSها، آسیب کبدی ناشی از التهاب در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی را تعدیل می‌کند (۳۰).

کاهش میزان بیان پروتئینی IL-6 و TNF- α در بافت کبدی موش‌های چاق پس از دریافت مکمل ω 3، از دیگر نتایج پژوهش حاضر بود. میزان کاهش نشانگرهای التهابی در اثر دریافت ω 3 بیشتر از تمرین هوازی بود که آثار ضدالتهابی قوی این مکمل را نشان می‌دهد. آثار مفید مکمل ω 3 در کاهش عوامل التهابی در سطح سرمی (۲۲، ۲۱) و بافت قلبی (۲۰) گزارش شده است که نتایج پژوهش حاضر را تأیید می‌کند. نشان داده شده است که دریافت مکمل ω 3 طی هشت هفته، بیان ژن IL-6 و TNF- α را در بافت قلبی موش‌های صحرایی سالمند کاهش می‌دهد (۲۰). در این راستا، هشت هفته مکمل یاری با ω 3 موجب کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی در بیماران مبتلا به دیابت (۲۱) و آترواسکلروز (۲۲) شد. مشخص داده شده است که اسیدهای چرب ω 3 در محل التهاب با تبدیل به متابولیت‌ها و واسطه‌های ضدالتهابی مانند رزولوین‌ها، پروتکتین‌ها و مارزین‌ها، آثار ضدالتهابی از خود نشان می‌دهند (۳۱). اسید آلفا لینولنیک که نوعی ω -6 است، توسط محرک‌های التهابی از فسفولیپیدهای غشایی آزاد می‌شود. این اسید چرب پس از آزاد شدن توسط دسته‌ای از آنزیم‌ها مثل سیکلواکسیژنازها (COXs)^۲، لیپوکسیژنازها (LOXs)^۳ به پروستاگلاندین‌ها (PGs)^۴، لوکوترین‌ها (LTs)^۵ و لیپوکسین‌ها^۶ تبدیل می‌شود و اثرات پیش‌التهابی بروز می‌دهد. مشخص شده است که اسیدهای چرب EPA و DHA از راه رقابت با سوبستراها و گیرنده‌های اسید آلفا لینولنیک با خاصیت پیش‌التهابی، موجب کاهش التهاب می‌شوند (۱۹).

-
1. Reactive oxygen Sepcies (ROS)
 2. Cyclooxygenases (COXs)
 3. Lipoxygenases (LOXs)
 4. Prostaglandins (PGs)
 5. Leukotrienes (LTs)
 6. Lipoxins

یافته پایانی پژوهش حاضر، بیانگر اثر هم‌افزایی تمرین هوازی شدید و دریافت مکمل $\omega 3$ در کاهش میزان بیان پروتئینی IL-6 و TNF- α در بافت کبدی موش‌های چاق بود. پژوهش‌های اندکی اثر هم‌زمان تمرینات هوازی و دریافت مکمل $\omega 3$ بر میزان نشانگرهای التهابی را بررسی کرده‌اند. همسو با این یافته، کاهش میزان بیان TNF- α و IL-6 در بافت قلبی موش‌های صحرایی، پس از هشت هفته تمرین هوازی و دریافت مکمل $\omega 3$ گزارش شد (۲۰). همچنین نشان داده شده است که در موش‌های چاق، ترکیب مصرف روغن ماهی (حاوی مقادیر بالای $\omega 3$) و تمرین هوازی، اثر بیشتری بر کاهش بیان NF- κ B، IL-6 و TNF- α در مقایسه با روغن ماهی و تمرین به‌تنهایی دارد (۳۲). به نظر می‌رسد، همخوانی نتایج ناشی طرح مطالعاتی، مداخله اعمال‌شده و آزمودنی‌های مشابه باشد؛ اگرچه در تضاد با این یافته‌ها، در پژوهشی نشان داده شد که ترکیب تمرین هوازی و مکمل $\omega 3$ بر نشانگرهای التهابی (CRP) و فشار اکسایشی (MDA) در زنان دارای اضافه‌وزن و چاق اثر ندارد (۳۳). آزمودنی‌های متفاوت، متغیرها و نوع اندازه‌گیری آن‌ها ممکن است دلیل مغایرت نتایج به‌دست‌آمده باشد.

پیام مقاله

ترکیب تمرین هوازی و دریافت مکمل $\omega 3$ دارای اثر هم‌افزایی در تعدیل نشانگرهای التهابی بافت کبد است. با توجه به نقش التهاب مزمن در پاتوژنز بیماری کبد چرب و سایر اختلالات سوخت‌وسازی، می‌توان گفت که مداخله‌های ورزشی و غذایی افزون‌بر کاهش التهاب، در کنترل بیماری‌های سوخت‌وسازی کارآمد هستند؛ اگرچه به انجام پژوهش‌های بیشتری برای شناخت دقیق‌تر مکانیسم‌های دخیل در تغییرات این فاکتورها نیاز است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد واحد ایلام با کد IR.IAU.ILAM.REC.1402.063 رسید و تمام مراحل آن مطابق بیانیه هلسینکی انجام شد.

مشارکت نویسندگان

ایده‌پردازی: عبدالحسین طاهری کلانی و کوثر عنبری
جمع‌آوری داده‌ها: کوثر عنبری و مهناز امیدی
تحلیل داده‌ها: عبدالحسین طاهری کلانی و مهناز امیدی
نگارش مقاله: مهناز امیدی و کوثر عنبری
بازبینی و ویرایش: عبدالحسین طاهری کلانی
مرور ادبیات: عبدالحسین طاهری کلانی، مهناز امیدی و کوثر عنبری
مدیر پروژه: عبدالحسین طاهری کلانی
هرگونه مشارکت دیگر: تحلیل‌های آزمایشگاهی در مجموعه آزمایشگاه آوین بنیان ژن سلامت انجام شد.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از مجموعه آزمایشگاهی آوین بنیان ژن سلامت برای پشتیبانی فنی در انجام این پژوهش سپاسگزاری می‌کنیم.

منابع

1. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
2. Duan Y, Pan X, Luo J, Xiao X, Li J, Bestman PL, Luo M. Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Immunol*. 2022;13:880298. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880298>
3. Zheng H, Sechi LA, Navarese EP, Casu G, Vidili G. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: a comprehensive review. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):346. <http://doi.org/10.1186/s12933-024-02434-5>
4. Masetto Antunes M, Godoy G, Masi LN, Curi R, Barbosa Bazotte R. Prefrontal cortex and hippocampus inflammation in mice fed high-carbohydrate or high-fat diets. *J Med Food*. 2022;25(1):110-3. <http://doi.org/10.1089/jmf.2021.0026>
5. Engin A. Nonalcoholic fatty liver disease and staging of hepatic fibrosis. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1460:539-574. http://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_18
6. Auguet T, Bertran L, Binetti J, Aguilar C, Martínez S, Sabench F, et al. Relationship between IL-8 circulating levels and TLR2 hepatic expression in women with morbid obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4189. <http://doi.org/10.3390/ijms21114189>
7. Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, Putignani L, Rivoltini L, Del Chierico F, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019;69(1):107-20. <http://doi.org/10.1002/hep.30036>
8. Cheng R, Wang L, Le S, Yang Y, Zhao C, Zhang X, et al. A randomized controlled trial for response of microbiome network to exercise and diet intervention in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2022;13(1):2555. <http://doi.org/10.1038/s41467-022-29968-0>
9. Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia*. 2020;63(8):1464-74. <http://doi.org/10.1007/s00125-020-05177-6>
10. Wang H, Cheng R, Xie L, Hu F. Comparative efficacy of exercise training modes on systemic metabolic health in adults with overweight and obesity: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol*. 2024;14:1294362. <http://doi.org/10.3389/fendo.2023.1294362>
11. Nalcakan GR. The effects of sprint interval vs. continuous endurance training on physiological and metabolic adaptations in young healthy adults. *J Hum Kinet*. 2014;44:97-109. <http://doi.org/10.2478/hukin-2014-0115>
12. Kalaki-Jouybari F, Shanaki M, Delfan M, Gorgani-Firouzjae S, Khakdan S. High-intensity interval training (HIIT) alleviated NAFLD feature via miR-122 induction in liver of high-fat high-fructose diet induced diabetic rats. *Arch Physiol Biochem*. 2020;126(3):242-9. <http://doi.org/10.1080/13813455.2018.1510968>
13. Javadi Kia M, Barjaste Yazdi A, Khajei R, Hosein Abadi M R. Effect of high-intensity interval training and portulaca oleracea extract on c-reactive protein and tumor necrosis factor- α in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *North Khorasan Univ Med Sci*. 2023;15(2):13-21. <http://doi.org/10.32592/nkums.15.2.13> [In Persian].
14. Khaleghzadeh H, Afzalpour ME, Ahmadi MM, Nematy M, Sardar MA. Effect of high intensity interval training along with Oligopin supplementation on some inflammatory indices and liver enzymes in obese male Wistar rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Med*. 2020;17:100177. <http://doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100177>

15. Ghasemi M, Abdi A, Abbassi Daloui A. The effect of combining aerobic exercise and royal jelly on the expression of pro-inflammatory cytokines in liver tissue of obese rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2023;22(5):282-293. [In Persian].
16. Kawanishi N, Yano H, Mizokami T, Takahashi M, Oyanagi E, Suzuki K. Exercise training attenuates hepatic inflammation, fibrosis and macrophage infiltration during diet induced-obesity in mice. *Brain Behav Immun*. 2012;26(6):931-41. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.04.006>
17. Chacińska M, Zabielski P, Książek M, Szałaj P, Jarząbek K, Kojta I, Chabowski A, Błachnio-Zabielska AU. The impact of omega-3 fatty acids supplementation on insulin resistance and content of adipocytokines and biologically active lipids in adipose tissue of high-fat diet fed rats. *Nutrients*. 2019;11(4):835. <http://doi.org/10.3390/nu11040835>
18. Gerling CJ, Mukai K, Chabowski A, Heigenhauser GJF, Holloway GP, Spriet L, et al. Incorporation of omega-3 fatty acids into human skeletal muscle sarcolemma and mitochondrial membranes following 12 weeks of fish oil supplementation. *Front Physiol*. 2019;10:348. <http://doi.org/10.3389/fphys.2019.00348>
19. Jeong HY, Moon YS, Cho KK. ω -6 and ω -3 polyunsaturated fatty acids: inflammation, obesity and foods of animal resources. *Food Sci Anim Resour*. 2024;44(5):988-1010. <http://doi.org/10.5851/kosfa.2024.e65>
20. Torabi Palat Kaleh G, Abdi A, Abbassi Daloui A. The effect of aerobic exercise and omega-3 on inflammatory and oxidative stress in the heart tissue of elderly HFD rats. *J Isfahan Med Sch*. 2023;41(716):277-86. <http://doi.org/10.48305/jims.v41.i716.0277>. [In Persian].
21. Malekshahi Moghadam A, Saedisomeolia A, Djalali M, Djazayeri A, Pooya S, Sojoudi F. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on serum levels of tumour necrosis factor-alpha, C-reactive protein and interleukin-2 in type 2 diabetes mellitus patients. *Singapore Med J*. 2012;53(9):615-9.
22. Aliasghari F, Eftekhari M, Babaei Beigi M, Hasanzadeh J, Mazooji N. The effect of conjugated linoleic acids and omega-3 fatty acids supplementation on some inflammatory and oxidative stress markers in atherosclerosis. *Iranian J Nutr Sci Food Technol*. 2013;7(4):35-44. [In Persian].
23. Jalili R, Somi MH, Hosseini-fard H, Salehnia F, Ghojzadeh M, Makhdami N, et al. The evaluation of effective drugs for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis. *Adv Pharm Bull*. 2020;10(4):542-55. <http://doi.org/10.34172/apb.2020.065>.
24. Daneshyar S, Mirakhori Z, Forutan Z. The effect of high-fat diet and continuous endurance training on expression of TFEB and E2F1 transcription factors in visceral adipose tissue of mice. *Feyz*. 2023;27(6):646-56. <http://doi.org/10.48307/FMSJ.2022.26.6.646> [In Persian].
25. Nemati N, Bagherpour T, Mokheilefi M. Effect of aerobic training and cinnamon on expression of resistin gene in adipose tissue of male rats fed with a high-fat diet. *Jundishapur J Health Sci*. 2023;16(1):e135644. <http://doi.org/10.5812/jjhs-135644>
26. Pereira MG, Ferreira JC, Bueno CR Jr, Mattos KC, Rosa KT, Irigoyen MC, et al. Exercise training reduces cardiac angiotensin II levels and prevents cardiac dysfunction in a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. *Eur J Appl Physiol*. 2009;105(6):843-50. <http://doi.org/10.1007/s00421-008-0967-4>
27. Bardova K, Funda J, Pohl R, Cajka T, Hensler M, Kuda O, et al. Additive effects of omega-3 fatty acids and thiazolidinediones in mice fed a high-fat diet: Triacylglycerol/fatty acid cycling in adipose tissue. *Nutrients*. 2020;12(12):3737. <http://doi.org/10.3390/nu12123737>
28. Feng D, Zou J, Su D, Mai H, Zhang S, Li P, et al. Curcumin prevents high-fat diet-induced hepatic steatosis in ApoE^{-/-} mice by improving intestinal barrier function and reducing endotoxin and liver TLR4/NF- κ B inflammation. *Nutr Metab*. 2019;16:79. <http://doi.org/10.1186/s12986-019-0410-3>.
29. Dey T, Ghosh A, Mishra S, Pal PK, Chattopadhyay A, Pattari SK, et al. Attenuation of arsenic induced high fat diet exacerbated oxidative stress mediated hepatic and cardiac injuries in male Wistar rats

- by piperine involved antioxidative mechanisms. *Food Chem Toxicol.* 2020;142:111477. <http://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111477>
30. Jeong JH, et al. The effects of either resveratrol or exercise on macrophage infiltration and switching from M1 to M2 in high fat diet mice. *J Exe Nut Biochem.* 2015;19(2):65. <http://doi.org/10.5717/jenb.2015.15060203>
31. Ishihara T, Yoshida M, Arita M. Omega-3 fatty acid-derived mediators that control inflammation and tissue homeostasis. *Int Immunol.* 2019;31:559-567. <http://doi.org/10.1093/intimm/dxz001>
32. Veras ASC, Gomes RL, Almeida Tavares ME, Giometti IC, Cardoso APMM, da Costa Aguiar Alves B, et al. Supplementation of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and aerobic exercise improve functioning, morphology, and redox balance in prostate obese rats. *Sci Rep.* 2021;11(1):6282. <http://doi.org/10.1038/s41598-021-85337-9>
33. Montazer S, Gholami M, Azarbayjani MA, Abed Natanzi H. Effects of aerobic training and omega-3 supplementation on the levels of CRP, MDA and lipid profile in overweight and obese women. *J Bas Res Med Sci.* 2021;8(4):60-70. Available at: <http://jbrms.medilam.ac.ir/article-1-581-en.html>

