

## Research Paper

# The Comparison of the Effects of Voluntary Running Wheel and Endurance Training on IL-6 and Testosterone Levels in the Rats With PCOS



Faranak Moradi<sup>1</sup>, Ali Akbarnejad<sup>2</sup>

1. Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education, University of Al Zahra, Tehran, Iran.

2. Department of Physiology, Faculty of Physical Education, Tehran University, Tehran, Iran.



**Citation:** Moradi F, Akbarnejad A. [The Comparison of the Effects of Voluntary Running Wheel and Endurance Training on IL-6 and Testosterone Levels in the Rats With PCOS (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2021; 24(3):412-423. <https://doi.org/10.32598/JAMS.24.3.6212.1>

**doi** <https://doi.org/10.32598/JAMS.24.3.6212.1>



### Article Info:

Received: 07 Jun 2020

Accepted: 23 May 2021

Available Online: 01 Aug 2021

### Key words:

IL-6, PCOS, Testosterone, Endurance Training, Voluntary Training

## ABSTRACT

**Background and Aim** Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is an endocrine disorder in women of reproductive age. In cross-sectional and longitudinal studies, exercise training is an effective solution for treating and declining the symptoms. This study aims to compare the effects of the voluntary and the endurance exercise on some of the inflammatory and hormonal markers in rats with PCOS.

**Methods & Materials** In this study, Which was experimental and applied in terms of purpose, 40 female Wistar rats with Mean±SD weight of 220±20 g were divided randomly into four groups of ten: 1) control, 2) PCOS, 3) PCOS + Running wheel and 4) PCOS + endurance training. The rats in the voluntary group experienced voluntary activity of wheel running for 8 weeks (5 times a week). Alternatively, the endurance training group underwent aerobic exercises for 8 weeks (5 sessions in a week) on a treadmill. The blood samples were taken from the heart to measure the concentration of interleukin-6 and testosterone level and were analyzed by one-way analysis of variance and LSD post hoc test.

**Ethical Considerations** This study was approved by the Tehran University, Iran (Code: IR.UT.REC.1395016).

**Results** The results showed no significant difference in IL-6 and testosterone indices between endurance and voluntary training groups (P=0.565), (P=0.496). Both training groups (endurance and voluntary) separately resulted in a significant reduction in il6 and testosterone compared to rats with PCOS (P=0.002), (P=0.000), (P=0.038), (P=0.007).

**Conclusion** Altogether, the present study's findings suggest that voluntary and endurance training in rats have similar effects on IL-6, Testosterone, and weight.

## Extended Abstract

### 1. Introduction

P

olycystic Ovary Syndrome (PCOS) is an endocrine disorder in women of reproductive age. . Chronic inflammatory condition is seen in most women [1]. Interleukin-6 is one of the inflammatory factors that sever-

al studies have shown to increase its levels in patients with PCOS [2]. In addition, one of the problems with PCOS is the imbalance of secretion of hormones as a result of blood androgen levels, including testosterone is higher in people with this syndrome than in ordinary people [4], which leads to a decrease in the ability to conceive and hair growth on the face and body [5]. In cross-sectional and longitudinal studies, exercise training is an effective solution for treating and declining the symptoms. This study aimed to compare

### \* Corresponding Author:

Ali Akbarnejad, PhD.

Address: Department of Physiology, Faculty of Physical Education, Tehran University, Tehran, Iran.

Tel: +98 (912) 0760472

E-mail: aakbarnejad@ut.ac.ir

**Table 1.** The effect of voluntary and endurance training on rat weight

Groups	Control	PCOS	Endurance Training	Voluntary Training
The weight of rats	239.8±2.48	255±2.99	210.3±1.87	213.7±1.71


 Journal of  
Arak University of Medical Sciences

the effects of the voluntary and the endurance exercise on inflammatory and hormonal markers in rats with PCOS.

## 2. Materials and Methods

In this purposive study, 40 female Wistar rats with a Mean±SD weight of 220±20 g were divided randomly into four groups of ten: 1) control, 2) PCOS, 3) PCOS + Running wheel, and 4) PCOS + endurance training. To induce the phenotype of polycystic ovary syndrome, hormonal induction of dissolved estradiol valerate was used in every 4 g of body weight, 4 mg in 2 ml of olive oil [16]. The rats in voluntary group experienced voluntary activity of wheel running for 8 week (5 times a week). Alternatively, the endurance training group, underwent aerobic exercises for 8 weeks (5 sessions in a week) on a treadmill. Rats were anesthetized in accordance with ethical principles and according to the animal care laws of Iran (initially using a mixture of ketamine 30-50 mg/kg body weight, intraperitoneally) and xylazine (3 to 5 mg / kg body weight, intraperitoneal) [19]. Then the blood samples were taken from heart to measure the concentration of interleukin-6 and testosterone level and were analyzed by one-way analysis of variance and LSD post hoc test [15-18].

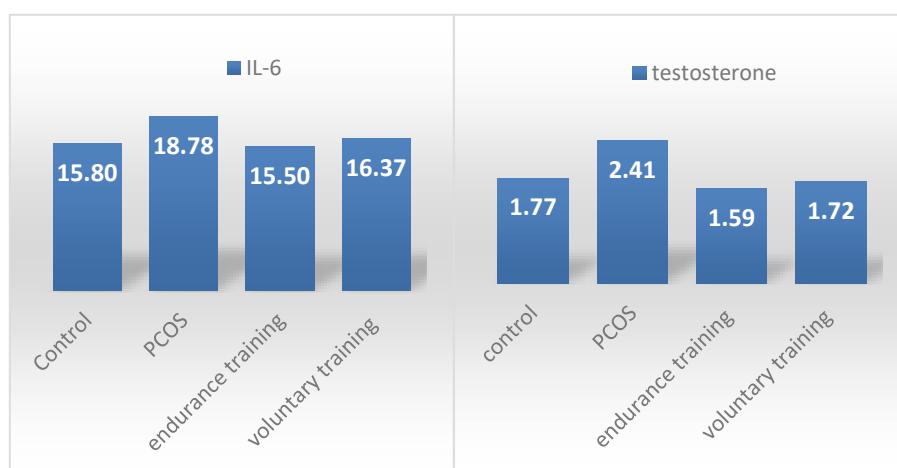
## 3. Results

According to the findings (Table 1), after the end of 8 weeks of training, the weight of rats in the training groups (endurance and voluntary) decreased compared to the group with PCOS, which was not statistically significant, and also the rats' weight in the PCOS group. It increased in the control and experimental groups, but this increase was not significant ( $P < 0.05$ ).

The one-way analysis of variance showed a significant difference between IL-6 and testosterone levels ( $P = 0.000$ ) ( $P = 0.039$ ). To determine the exact difference between the groups, the LSD post hoc test was used, which showed no significant difference between the groups of endurance training and voluntary training ( $P = 0.565$ ) ( $P = 0.496$ ). However, both exercises separately significantly reduced IL-6 and testosterone in trained rats compared to polycystic rats ( $P = 0.002$ ), ( $P = 0.000$ ), ( $P = 0.038$ ), ( $P = 0.007$ ) (Figure 1).

## 4. Discussion and Conclusion

Findings showed no significant difference between the effect of 8 weeks of voluntary training on the wheel and endurance training on IL-6 and testosterone levels in rats with polycystic ovary syndrome ( $P = 0.565$ ), ( $P = 0.496$ ).

**Figure 1.** IL-6 and testosterone levels in 4 groups after the exercise protocol

 Journal of  
Arak University of Medical Sciences

However, both training groups (endurance and voluntary) separately led to a significant decrease in IL-6 and Testosterone compared to rats with PCOS ( $P=0.002$ ), ( $P=0.000$ ), ( $P=0.038$ ), ( $P=0.007$ ).

As a result of intense endurance exercise, the athlete's body suffers from physiological inflammation caused by immune responses for some time [22]. Research has shown that exercise, especially if performed with high intensity or duration, leads to the release of many cytokines into the bloodstream [23]. Following the physical activity, the production of inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor, interleukin, and acute-phase reactive protein increases briefly [22]. Still, the researchers' findings suggest that these indices decrease favorably as a result. Performing a period of regular endurance activities [24].

Overall, the results showed that endurance training compared to voluntary training had the same effect on serum IL-6 and testosterone levels, and both reduced the levels of these two factors. As a result, regular and not too heavy exercise (voluntary and endurance) for these patients, apart from clinical treatments, is a healthy and natural way to improve polycystic ovary syndrome.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

In this study, all experimental protocols on laboratory animals were performed according to the instructions of the Ethics Committee for Working with Laboratory Animals, University of Tehran, by assigning the ethics code IR.UT.REC.1395016, and the standards of the principles of working with laboratory animals were observed.

### Funding

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

### Authors' contributions

All authors equally contributed to preparing this article.

### Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest.

## Acknowledgements

The authors would like to thank the esteemed officials and staff of the Faculty of Physical Education, University of Tehran, for preparing the present project.

## مقاله پژوهشی

# مقایسه اثر دو نوع تمرین اختیاری و استقامتی بر سطوح اینترلوکین ۶ و تستوسترون در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

فرانک مرادی<sup>۱</sup>، \*علی اکبرنژاد<sup>۲</sup>

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی، دانشگاه الزهراء تهران، ایران.  
 ۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

### اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۸ خرداد ۱۳۹۹  
 تاریخ پذیرش: ۰۲ خرداد ۱۴۰۰  
 تاریخ انتشار: ۱۰ مرداد ۱۴۰۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک بیماری اندوکرینی بین زنان در سنین باروری است. مطالعات مقطعی و طولی، تمرینات ورزشی را راهکاری مؤثر برای درمان و کاهش علائم این سندرم گزارش کرده‌اند. هدف از تحقیق حاضر، مقایسه تأثیر دو نوع تمرین اختیاری و استقامتی بر برخی فاکتورهای التهابی و هورمونی در موش‌های صحرایی مبتلا به PCOS است.

**مواد و روش‌ها:** در این پژوهش که از نوع تجربی و به لحاظ هدف کاربردی است، ۴۰ سر موش صحرایی ماده، نژاد ویستار با میانگین وزنی  $20 \pm 22$  گرم به روش تصادفی ساده به چهار گروه ده تایی شامل: ۱. گروه کنترل؛ ۲. گروه PCOS؛ ۳. گروه PCOS+تمرین اختیاری؛ ۴. گروه PCOS+تمرین استقامتی تقسیم شدند. موش‌های گروه تمرین اختیاری به مدت ۸ هفته (۵ جلسه در هفته) فعالیت اختیاری روی چرخ گردان و موش‌های گروه تمرین استقامتی به مدت ۸ هفته (هر هفته ۵ جلسه) فعالیت منظم هوازی روی تردمیل را تجربه کردند. نمونه‌های خونی برای بررسی تغییرات سطوح IL-6 و تستوسترون، از طریق خون‌گیری از قلب جمع‌آوری و با روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD تجزیه و تحلیل شدند.

**ملاحظات اخلاقی:** این مطالعه در کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه تهران با اختصاص کد IR.UT.REC.1395016 به تأیید رسیده است.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد بین گروه‌های تمرین استقامتی و تمرین اختیاری اختلاف معناداری در شاخص‌های IL-6 و تستوسترون وجود ندارد ( $P=0/565$ )، ( $P=0/496$ ). هر دو گروه تمرینی (استقامتی و اختیاری) به طور جداگانه منجر به کاهش معنادار IL-6 و تستوسترون نسبت به گروه رت‌های مبتلا به PCOS شدند ( $P=0/002$ )، ( $P=0/000$ )، ( $P=0/038$ )، ( $P=0/007$ ).

**نتیجه‌گیری:** در مجموع بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تمرین اختیاری و استقامتی بر فاکتورهای IL-6، تستوسترون و وزن رت‌ها تأثیر یکسانی دارد.

### کلیدواژه‌ها:

IL-6، سندرم تخمدان پلی کیستیک، تستوسترون، تمرین استقامتی، تمرین اختیاری

### مقدمه

مزمین در اکثر زنان به‌وضوح مشاهده می‌شود [۱]. اینترلوکین-۶ یکی از عوامل التهابی است که پژوهش‌های متعددی از افزایش سطوح آن در بیماران مبتلا به PCOS حکایت کردند [۲]. علاوه بر این، یکی از مشکلات همراه PCOS متعادل نبودن ترشح در هورمون‌هاست؛ بر هم خوردن تنظیم هورمونی می‌تواند منجر به اختلال در سیستم فیزیولوژیک بدن به‌ویژه بیماری پلی کیستیک تخمدان شود. مطالعات نشان می‌دهد که سلول‌های تکای تخمدان زنان مبتلا به PCOS در تبدیل پیش‌ساز آندروژن به تستوسترون نسبت به تکای افراد نرمال فعال‌ترند [۳]. بنابراین سطوح آندروژن‌های خون، از جمله هورمون تستوسترون در

استاین و لونتال کسانی بودند که برای اولین بار از سندرم تخمدان پلی کیستیک<sup>۱</sup> در نوشته‌های نوین پزشکی یاد کردند؛ این سندرم دارای نشانه‌هایی مثل هایپراندروژنیسم<sup>۲</sup> (افزایش سطح آندروژن)، آمنوره، هیرسوتیسم (پرمویی مردانه)، بزرگی تخمدان، اختلال عملکرد در تخمک‌گذاری و کیست‌های فراوان تخمدان است. در سندرم تخمدان پلی کیستیک وضعیت التهابی

1. PCOS (Polycystic ovary syndrome)
2. Hyper androgenism (HA)

\* نویسنده مسئول:

دکتر علی اکبرنژاد

نشانی: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده تربیت‌بدنی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: ۰۷۶۰۴۷۲ (۹۱۲) +۹۸

پست الکترونیکی: aakbarnejad@ut.ac.ir



است با نبود تغییر و یا کاهش مقادیر استراحتی تستوسترون در مردان و زنان همراه باشد؛ با این حال همراه با کار استقامتی سنگین کاهش چشمگیر غلظت هورمون‌های جنسی را می‌توان مشاهده کرد [۵]. پالموبا و همکاران اثر ۲۴ هفته تمرین هوازی شامل ۳۰ دقیقه دوچرخه‌سواری، ۳ بار در هفته را با یک رژیم کم‌کالری با پروتئین زیاد در زنان دارای پلی‌کیستیک تخمدان مقایسه کردند. نتایج نشان داد که در گروه دارای فعالیت ورزشی بهبود در میزان هورمون‌های جنسی در مقایسه با گروه دارای رژیم کم‌کالری با پروتئین زیاد مشاهده شد [۱۴].

گاهی انجام شدت‌های گوناگون تمرین برای این بیماران مشکل است و وقتی شکل اجباری پیدا می‌کند، استرس مزمن ایجاد می‌کند [۶، ۷]. با توجه به محدودیت اطلاعات درباره تأثیرات انواع ورزش به‌ویژه ورزش‌های هوازی بر التهاب و تغییرات هورمونی در تخمدان طی PCOS، به نظر می‌رسد که انجام چنین تحقیقاتی که شکل اختیاری دارند و می‌توانند مؤثر واقع شوند، ضروری است. بنابراین با توجه به این که تحقیقات اندکی به بررسی تأثیر تمرینات اختیاری روی چرخ گردان<sup>۴</sup> بر مارکرهای التهابی و هورمونی در افراد مبتلا به PCOS پرداخته است و مقایسه آن با تمرینات استقامتی (اجباری) می‌تواند برای افراد دارای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک حائز اهمیت باشد. بنابراین با عنایت به مطالب ارائه‌شده، سؤال پژوهش این است که آیا دو نوع تمرین اختیاری و استقامتی (اجباری) بر سطوح مارکرهای التهابی و هورمونی در رت‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تأثیر دارد یا خیر؟

## مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر به روش تجربی در سال ۱۳۹۵ در آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت‌بدنی دانشگاه تهران انجام شد. ۴۰ سر موش صحرایی ماده سه ماهه، نژاد ویستار با میانگین  $\pm 10$  انحراف معیار وزنی  $220 \pm 20$  گرم به روش تصادفی ساده به چهار گروه ده‌تایی شامل: ۱. گروه کنترل؛ ۲. گروه PCOS؛ ۳. گروه PCOS+تمرین اختیاری؛ ۴. گروه PCOS+تمرین استقامتی تقسیم شدند. گروه‌های کنترل و مبتلا به پلی‌کیستیک، هیچ‌گونه فعالیت تمرینی در طی این دوره نداشتند. در تمامی مدت آزمایش، حیوانات در دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و رطوبت  $45 \pm 5$  درصد در آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت‌بدنی دانشگاه تهران نگهداری شدند.

در این پژوهش آب و غذای مورد نیاز هر حیوان به صورت آزاد در دسترس موش‌ها قرار گرفت. برای القای فنوتیپ سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از القای هورمونی ماده استرادیول والرات حل شده به ازای هر ۱۰۰۰ گرم وزن بدن، ۴ میلی‌گرم در ۲ میلی‌لیتر روغن زیتون حل و استفاده شد [۱۵]. با توجه به نتایج مطالعات موجود

افراد مبتلا به این سندرم بیشتر از افراد نرمال است [۴]. تجربه نشان داده در بیماران دارای کیست تخمدان ترشح هورمون تستوسترون از سلول‌های میان‌بافتی باعث کاهش توانایی بارور شدن و رشد موهای صورت و بدن می‌شود [۵].

روند رو به افزایش ابتلا به PCOS در دنیا و اثرات نامطلوب این بیماری بر روابط اجتماعی و تحت شعاع قرار گرفتن روابط خانوادگی از یکسو و اثرات جانبی آن در ایجاد و توسعه بیماری‌های دیگر همچون بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت غیروابسته به انسولین در این بیماران و مداخلاتی که تاکنون برای درمان پلی‌کیستیک تخمدان مثل استفاده از قرص‌های حساس‌کننده به انسولین، داروهای ضدآندروژنی و آنالوگ‌های GnRh و روش‌های جراحی ارائه شده است [۶، ۷].

علی‌رغم درمان‌های در دسترس، هیچ مداخله فارماکولوژیک ایده‌آلی وجود ندارد و به همین خاطر تغییر سبک زندگی مانند افزایش فعالیت فیزیکی و کاهش وزن می‌تواند به عنوان مدیریت اولیه برای بهبود مشکلات تولیدمثلی در این اختلال به کار رود که بسته به شدت فعالیت می‌تواند در بهبود علائم کیست تخمدان مؤثر باشد [۶، ۷].

از سوی دیگر مطالعات متعدد به بررسی ارتباط تمرینات ورزشی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداخته‌اند. نتایج این بررسی‌ها نشان می‌دهد که ورزش می‌تواند عاملی مؤثر در حفظ سلامت و بهبود نسبی عوارض ناشی از سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نظیر التهاب، پروفایل سایتوکاینی، عوارض قلبی عروقی و سایکولوژیکی منجر شود [۹-۷]. گرچه بسته به شدت، مدت و پروتکل تمرین پاسخ‌های متفاوتی نسبت به تمرینات وجود دارد [۶، ۷].

در پاسخ به ورزش، اینترلوکین-۶ بیشتر از هر سایتوکاین دیگری افزایش معنادار نشان می‌دهد که بعد از ۲ تا ۵ ساعت به اوج خود می‌رسد [۱۰]. گفتنی است که سطوح اینترلوکین-۶ خون پس از یک دوره تمرین استقامتی کاهش می‌یابد [۱۱]. تمرینات استقامتی طولانی‌مدت موجب افزایش سازگاری‌های بیولوژیک مرکزی و محیطی می‌شود. روش‌های متفاوتی برای تمرین کردن پیشنهاد می‌شود که دوره‌بندی زمانی تمرینات تناوبی شدید، با فواصل استراحتی و تمرینات با شدت متوسط با زمان طولانی را شامل می‌شود [۱۲]. مطالعات به‌کارگیری فعالیت ورزشی منظم در درمان متابولیک و عملکرد تناسلی در زنان مبتلا به PCOS را تأیید می‌کند. تمرینات هوازی منظم با شدت متوسط نتایجی همچون بهبود تخمک‌گذاری و تنظیم چرخه قاعدگی را در کنار کاهش وزن در زنان جوان دارای اضافه‌وزن مبتلا به PCOS به همراه دارد [۱۳].

شایان ذکر است مقدار تستوسترون استراحتی، معمولاً در مردانی که فعالیت ورزشی مقاومتی انجام می‌دهند نسبت به مقدار آن در سایر افراد بیشتر است اما تمرینات استقامتی ممکن

جدول ۱. پروتکل تمرین

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
مدت (دقیقه)	۱۵	۳۰	۴۰	۵۰	۵۵	۶۰	۶۰	۶۰
سرعت (m/min)	۱۰	۱۵	۲۰	۲۵	۲۸	۳۰	۳۰	۳۰



الکتریکی استفاده شد. پس از دو هفته به تدریج هر دو هفته شدت و مدت دویدن افزایش یافت تا به ۶۰ دقیقه در روز و سرعت ۳۰ متر بر دقیقه (معادل شدت ۷۰ درصد  $VO_2max$ ) رسید. در کل برنامه تمرینی شیب تردمیل ثابت بود (صفر درجه). برنامه تمرینی موش‌ها در جدول شماره ۱ نمایش داده شده است [۱۵].

#### نمونه‌گیری خونی

برای تعیین مقادیر متغیرهای آزمون، رت‌ها با رعایت اصول اخلاقی و براساس قوانین مراقبت از حیوانات ایران (ابتدا با استفاده از مخلوط کتامین ۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، درون صفاقی) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، درون صفاقی) بیهوش شدند [۱۹]. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین ورزشی، نمونه‌های خونی در حجم ۰/۵ ml از طریق خون‌گیری از قلب جمع‌آوری شدند. برای جلوگیری از انعقاد سریع نمونه‌های خونی از ماده ضدانعقاد هپارین استفاده شد. پلاسمای نمونه‌های خونی با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه جدا شده و به داخل ویال‌های شیشه‌ای درب‌دار منتقل شد و تا هنگام اندازه‌گیری هورمونی در دستگاه فریزر در دمای منهای ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. میانگین غلظت پلاسمایی فاکتور اینترلوکین ۶ و تستوسترون به ترتیب از روش رادیوایمنواسی با استفاده از دستگاه خواننده الایزا و خوانش در طول موج ۴۵۰ نانومتر، طبق دستورالعمل کیت‌های سنش هورمونی ۶، کیت اینترلوکین ۶ و کیت اندازه‌گیری هورمون تستوسترون و فرمول‌های مربوطه اندازه‌گیری شد و برای تجزیه و تحلیل آماری از آن استفاده شد.

#### تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های به‌دست‌آمده برای مقایسه میانگین تغییرات با نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۰ و پس از اطمینان از توزیع طبیعی آن‌ها به وسیله آزمون کولموگروف اسمیرنوف و با استفاده از آزمون آماری آنووا تجزیه و تحلیل آماری شدند. برای مشخص کردن اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی LSD استفاده و مقادیر ( $P \leq 0/05$ ) معنی‌دار تلقی شد (جدول شماره ۲).

به دلیل بررسی اثر شدت و نوع تمرین بر بهبود علائم PCOS پروتکل‌های تمرینات هوازی پژوهش حاضر را در دو نوع تمرین اختیاری و استقامتی به صورت تعداد جلسات یکسان شامل ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته در نظر گرفتیم و برای تنظیم شدت تمرین از مطالعاتی که به منابع آن‌ها اشاره شد، بهره بردیم [۱۷-۱۵].

#### پروتکل تمرین اختیاری (Running wheel)

موش‌های گروه تمرین برنامه‌آشنایی با تمرین شامل راه رفتن و دویدن بر روی چرخ گردان را انجام دادند و به مدت ۸ هفته مطابق با پروتکل تمرینی (هر هفته ۵ جلسه به مدت ۵ ساعت در هر جلسه) فعالیت اختیاری روی چرخ گردان را تجربه کردند. چرخ گردان مجهز به شمارشگر بود و میزان مسافت طی‌شده هر آزمودنی را ثبت می‌کرد. هر دور این چرخ برابر با یک متر بود. میزان مسافت طی‌شده هر آزمودنی رأس ساعت مقرر، در تمام روزهای تحقیق ثبت شد؛ این مسافت را کانترا چرخ دوار شمارش کرده بود. در آخر دوره تمرینی میانگین انحراف استاندارد و سایر آماره‌های مورد نظر کل روزهای تمرینی محاسبه شد. با عنایت به تعداد چرخ‌های گردان و هم‌خوانی آن‌ها با تعداد رت‌ها، پروتکل تمرین هم‌زمان صبح‌ها ساعت ۸ تا ۱۳ به اجرا در می‌آمد. در پایان تحقیق مشخص شد، رت‌ها با میانگین ۱۲۰۰ متر، فعالیت اختیاری بر روی چرخ گردان را انجام دادند. ضمناً این پروتکل از مقاله دیان و همکاران برداشته شده است [۱۸].

#### پروتکل تمرین استقامتی

موش‌های گروه تمرین استقامتی برنامه‌آشنایی با تمرین شامل راه رفتن و دویدن روی تردمیل را به مدت یک هفته قبل از شروع تمرینات، با سرعت ۵ متر بر دقیقه با شیب صفر درجه و مدت‌زمان ۱۰ دقیقه شروع کردند که این تمرین در پایان دوره آشنایی با تردمیل به سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و مدت زمان ۱۵ دقیقه افزایش یافت. موش‌های گروه تمرین به مدت ۸ هفته (هر هفته ۵ جلسه) فعالیت منظم هوازی فزاینده روی تردمیل را تجربه کردند. در طی این دوره حیواناتی که از تمرین سر باز زدند از آزمایش خارج شدند. پس از طی این دوره تمرین اصلی آغاز شد. در هفته اول، ۵ روز متوالی در هفته، حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه دویدند که در هفته دوم به مدت ۳۰ دقیقه افزایش یافت. برای تحریک حیوانات به دویدن از شوک

جدول ۲. مقادیر متغیرهای پژوهش در چهار گروه پس از انجام پروتکل تمرین

گروه‌ها	میانگین $\pm$ انحراف معیار		
	کنترل	PCOS	تمرین استقامتی
IL-6 (pg/ml)	۱۵/۸۰ $\pm$ ۱/۳۱۳	۱۸/۷۸ $\pm$ ۱/۶۱۳	۱۵/۵۰ $\pm$ ۱/۷۶۱
تستوسترون (ng/ml)	۱/۷۷ $\pm$ ۰/۳۳۳	۲/۴۱ $\pm$ ۱۵/۹۸۷	۱/۵۹ $\pm$ ۰/۵۰۴



اختیاری اختلاف معناداری وجود ندارد ( $P=0/496$ ). هر دو تمرین هر کدام جداگانه منجر به کاهش معنادار تستوسترون سرم گروه تمرین کرده نسبت به رت‌های مبتلا به پلی کیستیک می‌شوند.

### بحث

یافته‌های تحقیق نشان داد که بین تأثیر ۸ هفته تمرین اختیاری روی چرخ گردان و تمرین استقامتی روی سطوح IL-6 و تستوسترون در موش‌های صحرائی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تفاوت معناداری وجود ندارد ( $P=0/565$ ), اما هر دو گروه تمرینی (استقامتی و اختیاری) به طور جداگانه منجر به کاهش معنادار IL-6 و تستوسترون نسبت به گروه رت‌های مبتلا به PCOS شدند ( $P=0/002$ ), ( $P=0/000$ ), ( $P=0/038$ ), ( $P=0/007$ ). بر اساس بررسی پیشینه تحقیق به نظر می‌آید پژوهش حاضر اولین تحقیقی باشد که به مطالعه تأثیر دو نوع تمرین اختیاری و استقامتی بر موش‌های مبتلا به PCOS پرداخته است که در جریان آن شیوه تمرین (دویدن روی دستگاه چرخ گردان و تردمیل)، تعداد جلسات در هفته (۵ بار در هفته) و مدت زمان دوره تمرین (۸ هفته) در چهار گروه در نظر گرفته شده است. اغلب تحقیقات در گذشته تأثیر تمرینات مختلف را به صورت جداگانه بر فاکتورهای مذکور بررسی کرده‌اند (تصویر شماره ۱).

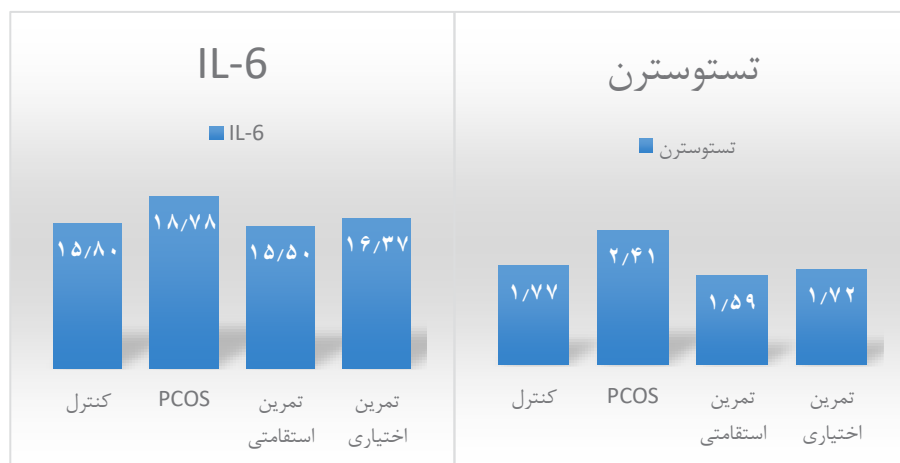
یافته‌های تحقیق حاضر درباره تفاوت نداشتن هر دو نوع

### یافته‌ها

بر اساس یافته‌ها (جدول شماره ۳)، پس از پایان تمرینات ۸ هفته‌ای، وزن رت‌های گروه‌های تمرین (استقامتی و اختیاری) نسبت به گروه مبتلا به PCOS کاهش یافت که این کاهش به لحاظ آماری معنادار نبود و همچنین وزن رت‌های گروه PCOS نسبت به گروه کنترل و گروه‌های تمرین افزایش داشت، این افزایش نیز معنادار نبود ( $P>0/05$ ).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (جدول شماره ۴) نشان داد میزان IL-6 بین گروه‌های پژوهش اختلاف معناداری وجود دارد ( $P=0/000$ ). برای مشخص کردن اختلاف دقیق بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. در جدول شماره ۵ نشان داده شده که بین گروه‌های تمرین استقامتی و تمرین اختیاری اختلاف معناداری وجود ندارد ( $P=0/565$ ). هر دو تمرین هر کدام جداگانه منجر به کاهش معنادار IL-6 در رت‌های تمرین کرده نسبت به رت‌های مبتلا به پلی کیستیک می‌شود.

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در میزان تستوسترون سرم (جدول شماره ۴) نشان داد بین گروه‌های پژوهش اختلاف معناداری وجود دارد ( $P<0/05$ ). برای نشان دادن اختلاف دقیق بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. در جدول شماره ۴ نشان داده شد که بین گروه‌های تمرین استقامتی و تمرین



تصویر ۱. مقادیر IL-6 و تستوسترون در چهار گروه پس از انجام پروتکل تمرین

جدول ۳. تأثیر تمرین اختیاری و استقامتی بر وزن رت‌ها

گروه‌ها	کنترل	PCOS	تمرین استقامتی	تمرین اختیاری
وزن بدن رت‌ها	۲۳۹/۸±۲/۴۸	۲۵۵±۲/۹۹	۲۱۰/۳±۱/۸۷	۲۱۳/۷±۱/۷۱



تمرین استقامتی نوعی تمرین است که با حجم زیاد و شدت کم انجام می‌شود و هدف آن بالا بردن سطح استقامت عمومی بدن است. به مفهوم دیگر تمرین استقامتی به معنای توانایی انجام حرکات تکراری و تحمل خستگی است. در مطالعات متعدد به نقش مؤثر تمرینات استقامتی در شرایط پاتولوژیک نظیر دیابت و ... اشاره شده است [۱۹، ۲۰].

نتایج مطالعه گیلانی و همکاران نشان داد که انجام ۸ هفته تمرینات منظم استقامتی در خانم‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با متعادل کردن سطح آندروژن‌ها همراه بوده و می‌تواند نقش مؤثری در درمان این اختلال ایفا کند [۲۱].

در اثر تمرینات ورزشی استقامتی شدید، بدن ورزشکار برای مدتی دچار التهاب فیزیولوژیک ناشی از پاسخ‌های ایمنی می‌شود [۲۲]. تحقیقات نشان داده است که فعالیت ورزشی به‌ویژه اگر با شدت یا مدت زیاد انجام شود، منجر به آزادسازی بسیاری از سایتوکین‌ها به درون خون می‌شود [۲۳]. به دنبال فعالیت بدنی تولید سایتوکین‌های التهابی نظیر فاکتور نکروزدهنده تومور، اینترلوکین و پروتئین واکنشی فاز حاد افزایش می‌یابد [۲۲] اما یافته‌های تحقیقی پژوهشگران حاکی از کاهش مطلوب این شاخص‌ها در نتیجه انجام یک دوره فعالیت‌های استقامتی منظم است [۲۴]. اثر حمایتی ورزش منظم در برابر بیماری‌هایی مانند بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت نوع ۲ و سرطان‌های سینه و کولون به‌خوبی مشخص شده است. اثر ضدالتهابی ناشی از ورزش منظم ممکن است میانجی اثر مفید ورزش بر سلامتی در افراد بیمار باشد [۲۵].

تمرین در کاهش فاکتور التهابی IL-6 در رت‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، با نتایج یافته‌های در یانوش و همکاران [۱۵] هم‌خوانی داشت و با نتایج مطالعه احمدی و همکاران [۲] همسو نبود. در زمینه تأثیر ورزش بر اینترلوکین ۶ در بیماران مبتلا به پلی کیستیک تخمدان پژوهشی صورت نگرفته است. ولی مطالعه تحقیقات انجام‌شده درباره تأثیر ورزش منظم بر سطوح اینترلوکین ۶ روی آزمودنی‌های متفاوت، بیانگر این نکته است که اکثر پژوهش‌ها کاهش غلظت اینترلوکین-۶ پس از یک دوره ورزش‌های هوازی را گزارش کرده‌اند. در پژوهش در یانوش اثر ۸ هفته تمرین تناوبی شدید شامل دویدن روی تردمیل، به صورت سه جلسه در هفته باعث کاهش معناداری سطوح پلاسمایی IL-6 در بین گروه‌ها شد. احتمالاً تغییرات IL-6 و TNF- $\alpha$  با شدت و مدت فعالیت در ارتباط است [۱۶].

احمدی و همکاران در سال ۲۰۰۹ اثر ریکاوری فعال بر غلظت اینترلوکین‌های ۶، ۸، ۱۰ را پس از ورزش برون‌گرای شدید در دختران فعال بررسی کردند. فعالیت بدنی شامل ۳۰ دقیقه دویدن روی نوار گردان با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه بود که در گروه ریکاوری فعال (AR) ۱۵ دقیقه دویدن با ۵۰ تا ۶۰ درصد MHR روی نوار گردان و در گروه ریکاوری غیرفعال (PR) به شکل نشستن دنبال شد. یافته‌های تحقیق نشان داد هر دو گروه در سطوح سیتوکین‌ها پس از ورزش و ریکاوری افزایش نشان دادند. سطح سرمی IL-6 پس از ریکاوری در گروه AR بیشتر بود؛ بنابراین، افزایش سیتوکین‌ها بعد از ریکاوری فعال احتمالاً به دلیل اثر ضدالتهابی آن‌هاست [۲].

جدول ۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه برای تأثیر تمرین استقامتی و اختیاری بر IL-6 و تستوسترون

P	F	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مربعات	
۰/۰۰۰	۹/۲۷۳	۱۶/۸۵۵	۳	۵۰/۵۶۵	بین گروهی
		۱/۸۱۸	۳۶	۶۵/۴۲۳	درون گروهی
			۳۹	۱۱۵/۹۹۸	کل
۰/۰۳۹	۳/۰۹۲	۱/۲۷۹	۳	۲/۸۲۸	بین گروهی
		۴۱۴	۳۶	۱۴/۸۹۶	درون گروهی
			۳۹	۱۷/۷۳۴	کل





جدول ۵. نتایج آزمون تعقیبی LSD برای مقایسه IL-6 و تستوسترون در گروه‌های پژوهش

گروه تمرین	گروه	میانگین اختلاف	خطای استاندارد	P
IL-6 (pg/ml)	کنترل	۰/۵۷۰۰۰۰۰	۰/۶۰	۰/۳۵۱
	استقامتی	-۲/۴۱۰۰۰۰۰	۰/۶۰	۰/۰۰۰
	اختیاری	-۰/۳۵۰۰۰۰۰	۰/۶۰	۰/۵۶۵
	کنترل	۰/۹۲۰۰۰۰۰	۰/۶۰	۰/۱۳۶
	استقامتی	۰/۳۵۰۰۰۰۰	۰/۶۰	۰/۵۶۵
	PCOS	-۲/۰۶۰۰۰۰۰	۰/۶۰	۰/۰۰۲
تستوسترون (ng/ml)	کنترل	-۰/۱۷۷۰۰۰۰	۰/۲۸	۰/۵۴۲
	استقامتی	-۰/۸۱۸۰۰۰۰	۰/۲۸	۰/۰۰۷
	اختیاری	-۰/۱۹۸۰۰۰۰	۰/۲۸	۰/۴۹۶
	کنترل	۰/۰۲۱۰۰۰۰	۰/۲۸	۰/۹۴۲
	استقامتی	۰/۱۹۸۰۰۰۰	۰/۲۸	۰/۴۹۶
	PCOS	-۰/۶۲۰۰۰۰۰	۰/۲۸	۰/۰۳۸



جلسه در هفته و هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه روی هورمون‌های جنسی و بهبود سندرم تخمدان پلی کیستیک ۴۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار در سه گروه شاهد، گروه ورزش با شدت کم (۲۵ متر در دقیقه) و گروه ورزش با شدت متوسط (۲۸ متر در دقیقه) را مقایسه کردند. نتایج نشان داد غلظت هورمون FSH در گروه ورزش با شدت کم افزایش معناداری نسبت به گروه کنترل سالم و شاهد دارد ( $P < 0/05$ ). همچنین در غلظت استروژن تغییر معناداری نسبت به گروه کنترل سالم و شاهد مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ). از این رو ورزش با شدت متوسط و به ویژه با شدت کم احتمالاً در تغییر هورمون‌های جنسی (FSH و تستوسترون آزاد) و بهبود عوارض سندرم تخمدان پلی کیستیک مؤثر است [۲۷].

گائینی و همکاران در بررسی تأثیر ۱۲ هفته فعالیت ورزشی هوازی به صورت ۳ جلسه در هفته با شدت ۶۰ تا ۸۵ درصد و حداکثر ضربان قلب به مدت ۲۵ تا ۳۰ دقیقه، کاهش معنی‌داری در مقادیر تستوسترون در زنان PCOS را گزارش کردند [۲۲].

در توضیح سازوکار کاهش تستوسترون می‌توان این‌گونه شرح داد؛ زمانی که هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRh) فعال و موجب تولید ضربه‌ای غلظت‌های LH و FSH می‌شود. پاسخ LH و FSH به فعالیت، بستگی به مرحله سیکل قاعدگی دارد. بنابراین، مرحله سیکل قاعدگی پژوهش را در پاسخ این هورمون‌ها به فعالیت جسمانی پیچیده می‌کند. از موارد دیگر که این پیچیدگی را به وجود می‌آورد کاهش چربی بدن است

ورزش منظم موجب کاهش التهاب سیستمیک در افراد سالم و ورزشکاران می‌شود [۲۲]. گفتنی است که سطوح اینترلوکین-۶ خون پس از یک دوره تمرینات ورزشی منظم با شدت کم کاهش می‌یابد که می‌تواند به علت سازگاری بدن با تمرینات باشد. سیتوکین‌های رهاشده از عضله از فرآیند پیش‌التهابی مجزا هستند و به جای التهاب در فرایندهای ضدالتهاب شرکت می‌کنند. میوکین‌ها در پاسخ‌های التهابی درگیر نیستند. سیتوکین IL-6 اثر مهاری بر تولید IL-1 و TNF- $\alpha$  دارد. همچنین، IL-6 باعث مهار تولید TNF- $\alpha$  ناشی از تحریک لیپوپولی ساکاریدها (LPS) می‌شود؛ اثر ضدالتهابی IL-6 به وسیله تحریک تولید IL-10 و IL-1ra نیز نشان داده شده است. پژوهشگران عقیده دارند که IL-6 سرم قادر به تحریک محور آدرنالین هیپوفیز هیپوتالاموس و افزایش ترشح کورتیزول است. کورتیزول دارای اثر ضدالتهابی است [۲۶].

بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر درباره تفاوت نداشتن دو تمرین در تأثیرگذاری بر میزان تستوسترون سرم در رت‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مشخص شد که هر دو تمرین منجر به کاهش معنادار میزان تستوسترون سرم در رت‌های مبتلا به PCOS می‌شود که این یافته‌ها با نتایج پژوهش‌های پالوما و همکاران [۱۴]، گائینی و همکاران [۲۲]، میری و همکاران [۲۷] همسو و با نتایج یافته‌های عطارزاده حسینی و همکاران [۲۸] ناهمسو بود.

میری و همکاران اثر شدت ۸ هفته تمرین استقامتی شامل ۶

که می‌تواند سبب ایجاد تغییراتی در ترشح LH شود [۱۵]. از سوی دیگر، فعالیت جسمانی سبب افزایش هورمون بتاآندورفین می‌شود که در جای خود سبب کاهش GnRh شده و به دنبال آن میزان LH کاهش می‌یابد [۱۸]. با توجه به اینکه در سلول‌های تکای داخلی فولیکول‌ها گیرنده‌های LH وجود دارند که در پاسخ به LH آندروژن‌ها را سنتز می‌کنند، در نتیجه با کاهش LH انتظار می‌رود میزان آندروژن‌ها نیز کاهش یابد [۲۸].

### نتیجه‌گیری

در کل نتیجه تحقیق نشان داد که تمرین استقامتی در مقایسه با تمرین اختیاری بر غلظت فاکتورهای IL-6 و تستوسترون سرم تأثیر یکسانی دارد و هر دو منجر به کاهش سطوح این دو فاکتور می‌شود. در نتیجه ورزش منظم و نه‌چندان سنگین (اختیاری و استقامتی) برای این بیماران جدا از درمان‌های بالینی، یک روش سالم و طبیعی برای به‌بهبود سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در این مطالعه انجام تمام پروتکل‌های تجربی روی حیوانات آزمایشگاهی بر اساس دستورالعمل کمیته اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تهران با اختصاص کد اخلاق IR.UT.REC.1395016 انجام گرفته است و استانداردهای اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شدند.

#### حامی مالی

این تحقیق هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

#### مشارکت‌نویسندگان

تمامی نویسندگان به یک اندازه در نگارش مقاله سهیم بوده‌اند.

#### تعارض منافع

نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

#### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مسئولین و دست‌اندرکاران محترم دانشکده تربیت‌بدنی دانشگاه تهران برای فراهم کردن مقدمات انجام پروژه حاضر تشکر و قدردانی می‌شود.

## References

- [1] Duleba AJ, Dokras A. Is PCOS an inflammatory process? *Fertil Steril*. 2012; 97(1):7-12. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.11.023] [PMID] [PMCID]
- [2] Ahmadi A, AghaAli Nejad H, Garehkhannoo R, Zarifi A. [Study of the relationship between IL-6 changes (6) and serum Creatine Kinase (CK) in active girls after two sub intracranial activity and extrovert (Persian)]. *Olympics*. 2009; 17(2):63-72. <https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?id=85524>
- [3] Nelson VL, Qin K-N, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(12):5925-33. [DOI:10.1210/jcem.86.12.8088] [PMID]
- [4] Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol*. 2001; 11(9):372-7. [DOI:10.1016/S0962-8924(01)02064-5]
- [5] Manneras L, Jonsdottir IH, Holmang A, Lonn M, Stener-Victorin E. Low-frequency electro-acupuncture and physical exercise improve metabolic disturbances and modulate gene expression in adipose tissue in rats with dihydrotestosterone-induced polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. 2008; 149(7):3559-68. [DOI:10.1210/en.2008-0053] [PMID]
- [6] Moro C, Pasarica M, Elkind-Hirsch K, Redman LM. Aerobic exercise training improves atrial natriuretic peptide and catecholamine-mediated lipolysis in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(7):2579-86. [DOI:10.1210/jc.2009-0051] [PMID] [PMCID]
- [7] Schulster A, Farookhi R, Brawer JR. Polycystic ovarian condition in estradiol valerate-treated rats: Spontaneous changes in characteristic endocrine features. *Biol Reprod*. 1984; 31(3):587-93. [DOI:10.1095/biolreprod31.3.587] [PMID]
- [8] Dantas WS, das Neves W, Gil S, Barcellos CRG, Rocha MP, de Sá-Pinto AL, et al. Exercise-induced anti-inflammatory effects in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Cytokine*. 2019; 120:66-70. [DOI:10.1016/j.cyto.2019.04.006] [PMID]
- [9] Fatemi I, Pak-Hashemi M, Mohammadi-Nasab M, Kaeidi A, Hakimi-zadeh E, Hassani-pour M. [The effects of endurance training in anxiety-like behaviors in rats with polycystic ovarian syndrome (Persian)]. *J Jiroft Univ Med Sci*. 2021; 7(4):498-505. [https://journal.jmu.ac.ir/browse.php?a\\_id=427&sid=1&slc\\_lang=en](https://journal.jmu.ac.ir/browse.php?a_id=427&sid=1&slc_lang=en)
- [10] Halama A, Aye MM, Dargham SR, Kulinski M, Suhre K, Atkin SL. Metabolomics of dynamic changes in insulin resistance before and after exercise in PCOS. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10:116. [DOI:10.3389/fendo.2019.00116] [PMID] [PMCID]
- [11] Kraemer WJ, Fleck SJ, Deschenes MR. Exercise physiology: Integrating theory and application. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. [https://books.google.com/books/about/Exercise\\_Physiology.html?id=RWP3JQfvHGEC](https://books.google.com/books/about/Exercise_Physiology.html?id=RWP3JQfvHGEC)
- [12] Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014; 6:1-13. [DOI:10.2147/CLEP.S37559] [PMID] [PMCID]
- [13] Palomba S, Giallauria F, Falbo A, Russo T, Oppedisano R, Tolino A, et al. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperprotein diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: A 24-week pilot study. *Hum Reprod*. 2008; 23(3):642-50. [DOI:10.1093/humrep/dem391] [PMID]
- [14] Aghaie F, Khazali H, Hedayati M, Akbarnejad A. The effects of moderate treadmill and running wheel exercises on oxidative stress in female rats with steroid-induced polycystic ovaries. *Physiol Pharmacol*. 2016; 20(4):277-86. <https://iranjournals.nl.ai.ir/handle/123456789/511266>
- [15] Daryanoosh F, Jafari H, Rahimi E, Mehrbani D, Soltani F. The effect of eight week interval acute training on plasma visfatin, TNF- $\alpha$  and IL-6 in rats: A brief report. *Tehran University Medical Journal*. 2013; 71(9):603-8. <https://web.b.ebscohost.com/abstract?direct=true&pf=ehost&scope=>
- [16] Thirunavukkarasu V, Balakrishnan S, Ravichandran M, Anuradha C. Influence of 6-week exercise training on erythrocyte and liver antioxidant defense in hyperinsulinemic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 2003; 135(1):31-7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1532045603000450>
- [17] Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. Physiology of sport and exercise. 6th ed. Champaign: Human kinetics; 2015. [https://books.google.com/books/about/Physiology\\_of\\_Sport\\_and\\_Exercise\\_6th\\_Edi.html?id=OfjPoQEACAAJ](https://books.google.com/books/about/Physiology_of_Sport_and_Exercise_6th_Edi.html?id=OfjPoQEACAAJ)
- [18] Diane A, Pierce WD, Heth CD, Russell JC, Richard D, Proctor SD. Feeding history and obese-prone genotype increase survival of rats exposed to a challenge of food restriction and wheel running. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20(9):1787-95 [DOI:10.1038/oby.2011.326] [PMID]
- [19] Azarian F, Farsi S, Hosseini SA, Azarbayjani MA. The effect of endurance training and crocin consumption on anxiety-like behaviors and aerobic power in rats with alzheimer's. *Iran J psychiatry Behav Sci*. 2019; 13(4):e89011. [DOI:10.5812/ijpbs.89011]
- [20] Abdolmaleki F, Heidarianpour A. Endurance exercise training restores diabetes-induced alteration in circulating Glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D levels in rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2020; 12:43. [DOI:10.1186/s13098-020-00553-z] [PMID] [PMCID]
- [21] Gilani N, Zamani Rad F, Ebrahimi M, Haghshenas R. Effect of eight weeks endurance training on ovarian androgens in women with polycystic ovary syndrome: Application of multivariate longitudinal models. *Int J Appl Exerc Physiol*. 2019; 8(2.1):757-62. <https://sciendo.ir/Documents/Details/921-293-703-638>
- [22] Redman LM, Elkind-Hirsch K, Ravussin E. Aerobic exercise in women with polycystic ovary syndrome improves ovarian morphology independent of changes in body composition. *Fertil Steril*. 2011; 95(8):2696-9. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.01.137] [PMID] [PMCID]
- [23] Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*. 1998; 128(2):127-37. [DOI:10.7326/0003-4819-128-2-199801150-00009] [PMID]
- [24] Xu X, Du C, Zheng Q, Peng L, Sun Y. Effect of metformin on serum interleukin-6 levels in polycystic ovary syndrome: A systematic review. *BMC Womens Health*. 2014; 14:93. [DOI:10.1186/1472-6874-14-93] [PMID] [PMCID]
- [25] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008; 88(4):1379-406. [DOI:10.1152/physrev.90100.2007] [PMID]
- [26] Scheele C, Nielsen S, Pedersen BK. ROS and myokines promote muscle adaptation to exercise. *Trends Endocrinol Metab*. 2009; 20(3):95-9. [DOI:10.1016/j.tem.2008.12.002] [PMID]

- [27] Miri MS, Nikseresht A, Karimi Jashni H, Kargar Jahromi H, Sobhanian S. Effect of exercise on sex-hormone in rats with polycystic ovary syndrome. *J Jahrom Univ Med Sci.* 2013; 11(3):35-42. [\[DOI:10.29252/jmj.11.3.39\]](https://doi.org/10.29252/jmj.11.3.39)
- [28] Attarzadeh Hosseini R, Ali Sardar M, Taghavi M, Yaz Khosh FT. [The effect of aerobic exercise program on the level of lutein hormones, follicular stimulants, testosterone and plasma dehydration in obese female women with polycystic ovary syndrome (Persian)]. *Iran J Endocrinol Metab.* 2012; 14(1):39-46. <https://ijem.sbmu.ac.ir/article-1-1080-fa.pdf>