Journal of Sport and Exercise Physiology
Autumn 2022/Vol.15/No.3/35-45

# Comparison the Influence of Various Intensities of Aerobic Training on the Expression of RBL-1 and RB1 Genes in the Subcutaneous Adipose Tissue of Male Wistar Rats

Maryam Shavandi[1], Saeid Naghibi[2], Mohammad Shariatzadeh Joneydi[3], Maryam Vatandoust[2*], Ali Zare[4]

1 Department of Physical Education, Payame Noor University, Alborz, Iran.
2 Department of Physical Education and Sport Sciences, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran.
3 Institute of Physical Education and Sport Sciences, Tehran, Iran.
4 Department of Physical Education, Islamic Azad University of Karaj, Alborz, Iran.

**Original Article**

**Abstract**

**Background and Purpose:** One of the most important methods to cope with obesity metabolic disorder is to do exercise activities that are both effective as a prevention and treatment. Since the expression of adipogenic genes such as Retinoblastoma-1 (RB1) and Retinoblastoma like-1 (RBL-1) proteins are effective in adipogenesis, the aim of this study was to investigate the influence of various intensities of aerobic training on the expression of RB1 and RBL-1 genes in the subcutaneous adipose tissue of male Wistar rats.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 32 male Wistar rats (eight weeks old and weight: 237 ± 33 grams) were randomly divided into four equal groups: control, high intensity training (HIT), Moderate-intensity training (MIT) and high-intensity interval training (HIIT). The treadmill training protocols consisted of eight weeks, so that the HIT training consisted of running at a speed of 20 meters per minute or with an intensity of 65% of maximum oxygen consumption (VO2max), with a gradual increasing slope for 30 minutes. MIT training consisted of running at 65% VO2max for 37 minutes and HIIT training consisting of four bouts of high-intensity intervals with four minutes running at 90 to 100% VO2max and four bouts of low-intensity intervals with three minutes running at 50 to 60% VO2max (28 minutes in total). 24 hours after the last training session, the animals were sacrificed and their subcutaneous fat tissue was removed and gene expression was measured by RT-PCR. The obtained data were analyzed due to lack of natural distribution using Kruskal-wallis test and Bonferoni post hoc test through SPSS statistical software version 24 And significance level was considered $P < 0.05$.

**Results:** The results of the present study showed that the expression of RB1 gene was significantly reduced only in the MIT group compared to the control group ($P = 0.027$). Also, RBL-1 gene expression was significantly lower only in the HIT group than in the control group ($P = 0.028$).

**Conclusion:** Since in this study only MIT and HIT aerobic exercises with 65% VO2max intensity could reduce the expression of RB1 and RBL-1 genes, the use of this type of exercise to improve metabolic disorders and inhibit adipogenesis is recommended.

**Keywords:** Aerobic Training, Subcutaneous Fat, Retinoblastoma Protein, Obesity.

How to cite this article: Shavandi M, Naghibi S, Shariatzadeh Joneydi M, Vatandoust M, Zare A. Comparison the Influence of Various Intensities of Aerobic Training on the Expression of RBL-1 and RB1 Genes in the Subcutaneous Adipose Tissue of Male Wistar Rats. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2022;15(3):35-45.

*Corresponding Author; E-mail: Maryam.Vatandost@pnu.ac.ir
DOI: 10.52547/joeppa.15.3.35

Received: 02/12/2021 Revised:12/02/2022 Accepted: 12/02/2022

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی
پاییز ۱۴۰۱/ دوره ۱۵/ شماره ۳/ صفحه‌های ۳۵-۴۵

# مقایسهٔ اثر شدت‌های مختلف تمرین هوازی بر بیان ژن‌های RB1 و RBL-1 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی نر ویستار

مریم شوندی[۱]، سعید نقیبی[۲]، محمد شریعت‌زاده جنیدی[۳]، مریم وطن‌دوست[۲*]، علی زارع[۴]

۱ گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، البرز، ایران.
۲ گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.
۳ پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تهران، ایران.
۴ گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، البرز، ایران.

**مقاله پژوهشی**

## چکیده

**زمینه و هدف:** از مهم‌ترین روش‌های مقابله با اختلال متابولیک چاقی، انجام فعالیت‌های ورزشی است که هم به‌عنوان پیشگیری و هم درمان مؤثر است. از آنجا که بیان ژن‌های آدیپوژنیکی مانند پروتئین رتینوبلاستوما ۱ (RB1) و شبه‌رتینوبلاستوما-۱ (RBL-1) در آدیپوژنز مؤثر است، ازاین‌رو هدف این پژوهش بررسی تأثیر شیوه‌های مختلف تمرین هوازی بر بیان ژن‌های RB1 و RBL-1 در بافت چربی زیر جلدی موش‌های صحرایی نر ویستار بود.

**مواد و روش‌ها:** در این پژوهش تجربی، ۳۲ سر موش صحرایی نر ویستار (هشت‌هفته‌ای و با وزن ۳۳ ± ۲۳۷ گرم) به‌صورت تصادفی به چهار گروه مساوی کنترل، تمرین پرشدت (HIT)، تمرین با شدت متوسط (MIT) و تمرین تناوبی پرشدت (HIIT) تقسیم شدند. شیوهٔ اجرای تمرینات روی نوار گردان شامل هشت هفته بود، به‌طوری‌که تمرین HIT شامل دویدن با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه یا با شدت ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه ($VO_2max$)، با شیب فزایندهٔ تدریجی به مدت ۳۰ دقیقه بود. تمرین MIT شامل دویدن با شدت ۶۵ درصد $VO_2max$ به مدت ۳۷ دقیقه بود و تمرین HIIT شامل چهار وهله تناوب شدید با زمان ۴ دقیقه دویدن با شدت ۹۰ تا ۱۰۰ درصد $VO_2max$ و چهار وهله تناوب کم شدت با زمان ۳ دقیقه با ۵۰ تا ۶۰ درصد $VO_2max$ (در مجموع ۲۸ دقیقه) بود. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین حیوانات قربانی شده و بافت چربی زیرجلدی آنها برداشته شد و با روش RT-PCR اندازه‌گیری بیان ژن‌ها صورت گرفت. داده‌های به‌دست‌آمده با توجه به عدم توزیع طبیعی با استفاده از آزمون کروسکال والیس و آزمون تعقیبی بنفرونی از طریق نرم‌افزار آماری SPSS نسخهٔ ۲۴ تجزیه‌وتحلیل شد و سطح معناداری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**نتایج:** یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که میزان بیان ژن RB1 تنها در گروه تمرین MIT نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری یافت (P=۰/۰۲۷). همچنین بیان ژن RBL-1 فقط در گروه تمرین HIT نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری کمتر بود (P=۰/۰۲۸).

**نتیجه‌گیری:** از آنجا که در این پژوهش فقط تمرینات هوازی MIT و HIT با شدت ۶۵ درصد $VO_2max$ توانست بیان ژن‌های RB1 و RBL-1 را کاهش دهد، استفاده از این نوع تمرینات در جهت بهبود اختلالات متابولیکی و مهار آدیپوژنز پیشنهاد می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** پروتئین رتینوبلاستوما، تمرین هوازی، چربی زیرجلدی، چاقی.

* نویسنده مسئول: رایانامه: Maryam.Vatandost@pnu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۹/۱۱ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۳

## مقدمه

کاهش روزافزون فعالیت بدنی و بی‌تحرکی عامل شیوع بیماری‌های مزمن جسمی و روانی مربوط به شیوهٔ زندگی امروزی است. از آثار مخرب فقر حرکتی، گسترش چاقی و اضافه وزن و مشکلات مرتبط با آن است که در دههٔ اخیر همه‌گیری بی‌سابقه‌ای را در بزرگسالان کشورهای توسعه‌یافته و همین‌طور کشورهای در حال توسعه در پی داشته است (۱). علت چاقی ترکیبی از عوامل محیطی و وراثتی است که می‌تواند با مرگ‌ومیر همراه باشد و کاهش وزن برای بهبود سلامتی این افراد توصیه می‌شود (۲).

موضوعی که اخیراً در کنترل و پیشگیری از اختلالات متابولیکی مانند چاقی بسیار مورد توجه قرار گرفته است، تغییر فنوتیپ بافت چربی سفید به بافت چربی شبه‌قهوه‌ای است. بافت چربی سفید در پاسخ به برخی محرک‌ها مانند مواجهه با سرما و تحریک بتا آدرنرژیک یا دیگر عوامل دارویی و تغذیه‌ای، تظاهر به قهوه‌ای می‌کند (۳). این پدیده که «قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید» نام دارد، در نتیجهٔ ظهور سلول‌های چربی شبه‌قهوه‌ای در بین سلول‌های سفید بافت چربی ایجاد می‌شود (۴،۵). در سطح سلولی مولکولی، اصلی‌ترین عامل ظهور سلول‌های شبه‌قهوه‌ای، افزایش بیان ژن‌های ویژهٔ چربی قهوه‌ای است که مهم‌ترین و اصلی‌ترین آن‌ها بیان ژن پروتئین غیرجفت‌کننده-۱ (UCP-1) است (۶). بیان این ژن اغلب توسط peroxisome proliferator-ac-tivated receptor gamma coactivator 1-α (PGC1α) صورت می‌گیرد. PGC1α از مهم‌ترین عوامل رونویسی است که تمایز آدیپوسیت‌های قهوه‌ای را تحریک می‌کند و با Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPARγ) و ژن‌های درگیر در هر دو فرایند آدیپوژنز و بایوژنز میتوکندری ارتباط دارد (۷). PGC1α قادر است سلول‌های چربی سفید را با مجبور کردن بیان UCP-۱ و سایر مولکول‌های پروکسیداتیو به سلول‌های چربی قهوه‌ای تبدیل کند (۸).

براساس نتایج پژوهش‌ها تمایز نوع چربی از طریق کنترل بیان PGC1α به‌واسطهٔ پروتئین رتینوبلاستوما (PRb) اتفاق می‌افتد، زیرا پیش‌سازهای چربی دوقطبی‌اند، یعنی قادر به تمایز به چربی‌های قهوه‌ای یا چربی‌های سفیدند و این انتخاب از طریق سازوکار وابسته به پروتئین رتینوبلاستوما تنظیم می‌شود (۹).

پروتئین رتینوبلاستوما (PRb) تنظیم‌کنندهٔ اصلی چرخهٔ سلول پستانداران است. رتینوبلاستوما-۱ (RB1) پروتئین رتینوبلاستوما (PRb) را کد می‌کند که از مهم‌ترین پروتئین‌های سرکوبگر تومور در چرخهٔ سلولی به‌شمار می‌رود. پروتئین رتینوبلاستوما در چرخهٔ سلولی نقش کنترلی مهمی بر عهده دارد و عضو مؤسس خانوادهٔ پروتئین دسته‌ای را شامل می‌شود که شامل p107 و p130 نیز است (۱۰،۱۱). پروتئین رتینوبلاستوما تمایز آدیپوسیت‌های سفید را در مقابل آدیپوسیت‌های قهوه‌ای تنظیم می‌کند. مطالعات ایمنی‌شناسی بافت شیمی نشان داده است که پروتئین رتینوبلاستوما در هستهٔ سلول‌های پیش‌ساز آدیپوسیت سفید، اما نه قهوه‌ای در مرحلهٔ رشد وجود دارد که در آن هر دو نوع سلول شروع به تجمع لیپید می‌کنند (۱۲). اطلاعات نشان می‌دهد که پروتئین رتینوبلاستوما تنظیم‌کنندهٔ منفی بیان PGC1α است (۱۳).

خانوادهٔ پروتئین رتینوبلاستوما (پروتئین‌های پاکتی) شامل رتینوبلاستوما لایک ۱ (P107) و رتینوبلاستوما-۱ (Rb1) نقش مهمی در کنترل چرخهٔ سلولی و تمایز سلولی بازی می‌کنند و Rb1 برای تفکیک چربی‌ها پیشنهاد شده است. رتینوبلاستوما لایک ۱ (P107) توسط ژن شبه‌رتینوبلاستوما-۱ (RBL-1) کدگذاری میشود (۱۴). P107 بیان PGC1α را تنظیم می‌کند و گزارش شده است که در موش‌های فاقد P107، بافت چربی سفید (WAT) با بافت چربی قهوه‌ای (BAT) به‌صورت یکنواخت جایگزین می‌شود (۱۳). نتایج تحقیقات دیگری نشان می‌دهد که از بین رفتن RBL1 تمایز چربی را تشدید می‌کند و می‌توان این نتایج را به RBL1 که در بافت چربی استفاده شده است، نسبت داد (۱۵). یافته‌های تحقیق دیگری نشان می‌دهد که بیان p107 در سلول‌های بنیادی، به تمایل بیشتر سلول‌ها برای تبدیل به چربی سفید نسبت به چربی قهوه‌ای منجر می‌شود (۱۶).

نقش فعالیت منظم ورزشی در درمان و پیشگیری از بیماری‌های متابولیکی مانند چاقی شناخته شده است (۱۷). تمرینات ورزشی سبب سازگاری در بافت‌های مختلف بدن، به‌ویژه بافت چربی می‌شود. در بافت چربی تمرینات ورزشی با کاهش اندازهٔ آدیپویست‌ها (سلول‌های چربی)، کاهش محتوای چربی و افزایش فعالیت آنزیم‌های درگیر در اکسایش چربی همراه

است (۱۸). در این زمینه بنایی فر و همکاران (۲۰۱۲) در تحقیقی نشان دادند که تمرین تداومی ۷۵ دقیقه‌ای به کاهش درصد چربی و بهبود ترکیب بدنی زنان چاق منجر می‌شود (۱۹). در پژوهش فراتحلیلی، ویوج و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که تمرینات هوازی کوتاه‌مدت با شدت متوسط (MICT) تا شدید (HIIT) می‌تواند سبب بهبود ترکیب بدن در افراد دارای اضافه وزن و چاق بدون تغییرات وزن بدن شود. HIIT و MICT اثربخشی مشابهی را در تمام معیارهای ترکیب بدن نشان می‌دهند، اما HIIT می‌تواند از نظر زمان کارامدتر باشد (۲۰). از طرفی، کاظم‌زاده و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که تمرین هوازی تناوبی پرشدت (HIIT) نمی‌تواند بر درصد چربی و متغیرهای ترکیب بدنی تغییر معناداری ایجاد کند (۲۱). مطابق با همین یافته‌ها، کونگ و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که پنج هفته تمرینات HIIT (با شدت ۹۰ درصد $VO_2peak$) و تداومی با شدت متوسط (۶۵ درصد $VO_2peak$) بر ترکیب بدنی زنان چاق بی‌تأثیر بود (۲۲).

از دیگر نقش‌های احتمالی فعالیت‌های منظم هوازی می‌توان به تغییر فنوتیپ بافت چربی سفید به بافت چربی شبه‌قهوه‌ای و مهار آدیپوژنز سلولی اشاره کرد. در پی سازگاری با این فعالیت‌ها، افزایش محتوای میتوکندری در هر دو عضلهٔ اسکلتی و بافت چربی دیده می‌شود (۲۳). مهم‌ترین تنظیم‌کنندهٔ بایوژنز میتوکندریایی، PGC1α است که یک گیرندهٔ سلولی است و انتشار پروتئین‌های میتوکندریایی را تسهیل می‌کند (۷،۸) و ژن‌های RB1 و RBL-1 (P107) در تنظیم و بیان این عامل تأثیر بسزایی دارند (۹،۱۳). در همین زمینه برون (۲۰۱۵) گزارش کرده است که متیلاسیون DNA برخی ژن‌ها از جمله RB1 مرتبط با فعالیت ورزشی در عضله به‌صورت کاهشی تغییر می‌یابد (۲۴). همچنین در تحقیق باتاچاریا و همکاران (۲۰۱۷)، بیان ژن RBL-1 (p107) پس از سه هفته تمرین هوازی HIIT به‌طور معناداری کاهش یافت، درحالی‌که بیان RB بدون تغییر ماند که نتایج این پژوهشگران نشان می‌دهد رابطهٔ معکوس و معناداری بین p107 و بهبود فسفریلاسیون اکسایشی میتوکندری‌ها وجود دارد (۲۵).

مسئلهٔ بسیار بااهمیت این است که قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید، هدف درمانی بسیار مناسبی برای مقابله با تجمع چربی یا جلوگیری از چاقی و اختلالات متابولیکی قلمداد شده است، چراکه این تغییر فنوتیپ، موجب تغییر ویژگی بافت چربی سفید از جایگاه ذخیره‌ای انرژی به جایگاه مصرف‌کنندهٔ انرژی با فعالیت اکسایشی بیشتر می‌شود (۲۶). پژوهشگران گزارش کرده‌اند که حتی افزایش اندک در مقدار بافت چربی قهوه‌ای، نقش مهمی در گرمازایی، مصرف انرژی، سوخت‌وساز اکسایشی و در نتیجه کاهش ذخیرهٔ چربی بدن انسان ایفا می‌کند (۲۷). از آنجا که پروتئین رتینوبلاستوما تمایز آدیپوسیت‌های سفید در مقابل آدیپوسیت‌های قهوه‌ای را تنظیم می‌کند و P107 از تنظیم‌کننده‌های اصلی بیان PGC1α است و هر دو عامل، با تنظیم منفی PGC1α می‌توانند در آدیپوژنز مؤثر واقع شوند (۹،۱۳)، اخیراً یافتن محرک مناسب برای مهار آدیپوژنز و تبدیل ویژگی چربی سفید به شبه‌قهوه‌ای مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است. از طرفی مطالعات انجام‌گرفته در زمینهٔ تمرینات هوازی با شدت‌های مختلف و تأثیر آن‌ها بر اکسایش چربی و مهار آدیپوژنز در سطح سلولی با نتایج ضد و نقیضی همراه است و تاکنون شدت مناسب تمرینات هوازی برای مورد هدف قرار دادن تغییر فنوتیپ آدیپوسیت‌ها بررسی نشده است. ازاین‌رو هدف این پژوهش مقایسهٔ اثر شدت‌های مختلف تمرین هوازی بر بیان ژن‌های RBL1 و RB1 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار بود.

## روش پژوهش

**نمونه‌های پژوهش:** پژوهش حاضر از نوع تجربی و بنیادی است که روی ۳۲ سر موش صحرایی نر ویستار هشت‌هفته‌ای با میانگین وزن بدن ۳۳ ± ۲۳۷ گرم (خریداری‌شده از انستیتو رازی) انجام گرفت. موش‌ها در محیطی با میانگین دمای ۱/۴ ± ۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ۴±۵۵ درصد و چرخهٔ روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژهٔ موش دسترسی آزاد داشتند. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌های صحرایی براساس دستورالعمل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی هلسینکی ۱۹۶۴ و کد اخلاق اخذشده از کمیتهٔ اخلاق دانشگاه پیام نور با شمارهٔ شناسهٔ IR.PNU.REC.1398.063 انجام گرفت.

**روش اجرای پژوهش:** موش‌های صحرایی به‌صورت تصادفی ساده به چهار گروه هشت‌تایی کنترل، تمرین

هوازی با شدت متوسط (MIT)، تمرین هوازی با شدت زیاد (HIT) و تمرین هوازی تناوبی پرشدت (HIIT) تقسیم شدند.

روش اجرای تمرین به این صورت بود که ابتدا به مدت دو هفته و پنج جلسه در هر هفته آشناسازی موش‌های صحرایی با تمرینات ورزشی به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۵ متر بر دقیقه و شیب صفر درجه انجام گرفت که این تمرین در پایان دورهٔ آشنایی با نوار گردان به سرعت ۱۰ متر بر دقیقه، شیب ۵ درجه و مدت زمان ۱۵ دقیقه افزایش یافت. پس از تقسیم‌بندی موش‌های صحرایی در گروه‌های تمرینی، اکسیژن مصرفی بیشینهٔ حیوانات با توجه به دسترسی نداشتن به ابزار مستقیم، با آزمون فزاینده روی نوار گردان مطابق با دستورالعمل هویدال و همکاران (۲۰۰۷) و با روش اجرای غیرمستقیم ارزیابی شد (۲۸). ابتدا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد $VO_2max$ انجام گرفت. سپس موش‌های صحرایی با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه به مدت دو دقیقه شروع به دویدن کردند و هر دو دقیقه یک بار به میزان دو متر بر دقیقه تا سر حد واماندگی سرعت افزایش یافت و بدین‌ترتیب شدت تمرینی هفتهٔ اول هر گروه مشخص شد. پس از آن، تمرینات به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته براساس دستورالعمل شروع شد (۲۸) (جدول ۱). موش‌های صحرایی گروه کنترل در هیچ‌گونه برنامهٔ فعالیت ورزشی شرکت نکردند، ولی برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان پنج بار در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه برای سازگاری با محیط روی نوار گردان بی‌حرکت قرار داده شدند.

**جدول ۱. شیوهٔ اجرای تمرینات مختلف هوازی در گروه‌های پژوهش براساس دستورالعمل هویدال (۲۰۰۷)**

| گروه‌ها | مجموع زمان گرم کردن و سرد کردن (دقیقه) | مدت زمان بدنهٔ اصلی تمرین (دقیقه) | شدت تمرین ($VO_2max$) | توضیحات |
|---|---|---|---|---|
| گروه کنترل | - | - | - | - |
| گروه MIT | ۱۰ | ۳۷ | $VO_2max$ ٪۶۵ | - |
| گروه HIT | ۱۰ | ۳۰ | $VO_2max$ ٪۶۵ | افزایش تدریجی شیب نوار گردان هر هفته به میزان ۲ درصد (هفتهٔ اول شیب صفر - هفتهٔ هشتم شیب ۱۶ درصد) |
| گروه HIIT | ۱۰ | چهار وهلهٔ چهاردقیقه‌ای (۱۶ دقیقه) | $VO_2max$ ٪۱۰۰-۹۰ | - |
| | | چهار وهلهٔ سه‌دقیقه‌ای (۱۲ دقیقه) | $VO_2max$ ٪۶۰-۵۰ | |

برای اطمینان از یکسان بودن فشار تمرین در هر سه گروه تمرینات ورزشی براساس روش روگنمو و همکاران (۲۰۰۴) عمل شد. براساس این روش زمان خالص تمرین در هر گروه براساس زمان، شدت و تکرار وهله‌های کار محاسبه و یکسان شد (۲۹).

$$\text{مدت زمان تمرین در گروه تداومی} = \frac{\left\{\text{شدت فعالیت در تناوب‌های سبک} \times \text{مجموع زمان فعالیت در تناوب‌های سبک}\right\} + \left\{\text{شدت فعالیت در تناوب‌های سنگین} \times \text{مجموع زمان فعالیت در تناوب‌های سنگین}\right\}}{\text{شدت مورد نظر فعالیت برای فعالیت تداومی}}$$

بنابراین، با این روش مجموع ۲۸ دقیقه تمرین تناوبی در شدت‌های میانگین ۹۵ و ۵۵ درصد $VO_2max$ معادل ۳۸ دقیقه تداومی در شدت ۶۵ درصد $VO_2max$ محاسبه شد. بر همین منوال شدت تمرینات تداومی پرشدت نیز معادل‌سازی شد.

به‌منظور از بین بردن تأثیرات حاد تمرین، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی، نمونه‌برداری در هر گروه انجام گرفت. حیوانات با تزریق درون‌صفاقی کتامین و زایلازین (مقدار ۸۰ به ۱۰ میلی‌گرم کتامین به زایلازین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند و برداشت

بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی بلافاصله انجام گرفت. بافت نمونهٔ هر حیوان بلافاصله در تیوب وارد محلول نیتروژن مایع شد و در دمای ۸۰- درجه منجمد شد. نمونه‌ها در آزمایشگاه تا زمان انجام آزمایش‌های ارزیابی مقدار تغییرات بیان ژن در دمای ۸۰- درجه نگهداری شدند.

**روش‌های آزمایشگاهی:** بیان ژن‌های RB1 و RBL-1 با روش Real-Time PCR (Applied Biosystems, Sequence Detection Systems) بررسی شد. استخراج RNA به‌صورت RNX-Pluse و به‌منظور بررسی کیفیت و کمیت آن از روش اسپکتروفومتری و الکتروفورز روی ژل آگارز استفاده شد. ابتدا توالی mRNA ی مربوط به ژن‌های c/ebp alpha و c/ebp beta با استفاده از سایت NCBI استخراج شد. آغازگرها به‌وسیلهٔ نرم‌افزار رایانه‌ای AllelID ساخته شد و سپس هر آغازگر از طریق نرم‌افزار BLAST به‌منظور اطمینان از یکتا بودن محل جفت شدن آغازگرها ارزیابی شد. آغازگرها توسط شرکت سیناژن ساخته شد. در این پژوهش از ژن GAPDH به‌عنوان کنترل داخلی استفاده شد (جدول ۲).

**جدول ۲ . توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش حاضر**

| Genes | Primer Sequence |
|---|---|
| rb1-f | CAGTCCAAGGATGGGGAAGGA |
| rb1-r | AAACAGGGAAAGGGAGGTAGA |
| Rbl1-f | GAAGCAGAAAGCAGAGGAGGA |
| Rbl1-r | ACAGCAATGATACAGGGTGGT |

**تحلیل آماری:** داده‌های مورد نیاز پس از جمع‌آوری، از طریق نرم‌افزار آماری SPSS نسخهٔ ۲۴ در سطح معناداری P<۰/۰۵ پردازش و تحلیل شدند و تمامی نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شدند. ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌ها توسط آزمون شاپیرو-ویلک بررسی شد و به‌دلیل توزیع غیرطبیعی از روش‌های آماری ناپارامتریک استفاده شد. به‌منظور تعیین معنادار بودن تفاوت بین‌گروهی متغیرها از آزمون آماری کروسکال والیس و آزمون تعقیبی بنفرونی استفاده شد.

## نتایج

یافته‌های توصیفی پس‌آزمون نمونه‌های پژوهش حاضر در جدول ۳ نشان داده شده است.

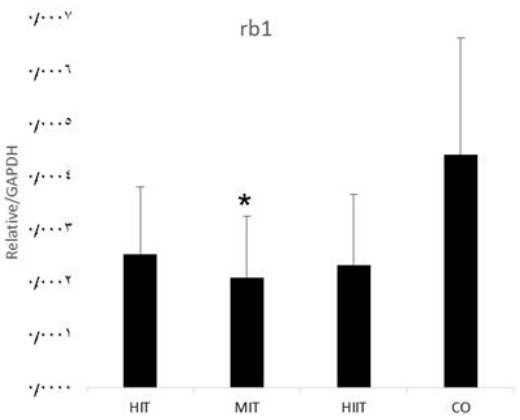
**جدول ۳ . مشخصات توصیفی نمونه‌های پژوهش پس از مداخله**

| گروه | تعداد (سر) | سن (هفته) | وزن (کیلوگرم) | اکسیژن مصرفی بیشینه (ml/kg/min) |
|---|---|---|---|---|
| گروه کنترل هشت هفته | ۸ | ۸ | ۲۳۶/۳±۳۴/۵ | ۵۰/۲±۳/۹ |
| گروه تمرین MIT | ۸ | ۸ | ۳۱۳/۷±۲۸/۶ | * ۶۹/۱±۳/۵ |
| گروه تمرین HIT | ۸ | ۸ | ۳۱۰/۳±۳۱/۴ | * ۶۴/۲±۴/۵ |
| گروه تمرین HIIT | ۸ | ۸ | ۲۹۵/۶±۲۷/۲ | * ۶۵/۷±۶/۹ |

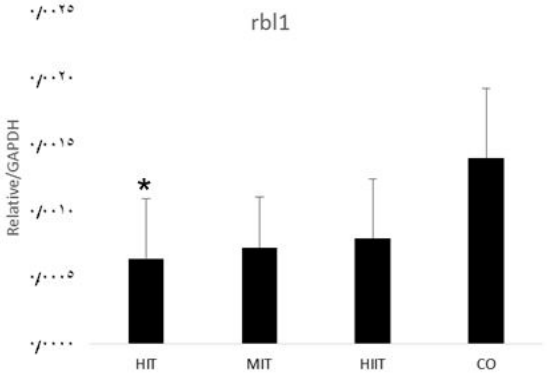
* نشانهٔ اختلاف معنادار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)

نتایج روش آماری غیرپارامتریک کروسکال والیس در سطح معناداری P<۰/۰۵ برای مقایسهٔ میانگین تغییرات بین‌گروهی به‌طور خلاصه در شکل‌های ۱ و ۲ قابل مشاهده است (شکل ۱و۲).

به‌منظور ارزیابی تغییرات بیان ژن‌های rb1 و rbl-1 در بافت چربی زیرجلدی، نتایج به‌دست‌آمده از اجرای آزمون کروسکال والیس نشان داد که اختلاف معناداری بین گروه‌های MIT با کنترل در مقادیر بیان ژن rb1 و همچنین بین گروه‌های HIT با کنترل در مقادیر بیان ژن rbl-1 وجود داشت (P=۰/۰۲۸).




**شکل ۱. تغییرات rb1 در بافت چربی زیرپوستی نمونه‌های پژوهش**
*** نشانهٔ اختلاف معنادار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)**




**شکل ۲. تغییرات rbl1 در بافت چربی زیرپوستی نمونه‌های پژوهش**
*** نشانهٔ اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)**

در ادامه برای بررسی بیشتر مقایسهٔ بین‌گروهی، آزمون تعقیبی بونفرونی به‌کار گرفته شد که خلاصه نتایج آزمون در مورد ژن‌های rb1 و rbl-1 در جداول ۴ و ۵ آمده است (جدول‌های ۴ و ۵).

**جدول ۴. آزمون تعقیبی و مقایسهٔ دو به دو گروه‌های پژوهش در تغییرات بیان ژن rb1**

| گروه‌ها | معناداری |
|---|---|
| گروه کنترل- گروه تمرین MIT | *۰/۰۲۷ |
| گروه کنترل- گروه تمرین HIT | ۰/۲۶۵ |
| گروه کنترل- گروه تمرین HIIT | ۰/۱۵۱ |
| گروه تمرین MIT - گروه تمرین HIT | ۱/۰۰۰ |
| گروه تمرین MIT- گروه تمرین HIIT | ۱/۰۰۰ |
| گروه تمرین HIT- گروه تمرین HIIT | ۱/۰۰۰ |

* نشانهٔ اختلاف معنادار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)

همان‌طورکه در جدول ۴ ارائه شده است، نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی در مقایسهٔ بین‌گروهی نشان داد که میزان بیان ژن rb1 فقط در گروه تمرین MIT نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری یافت (P=۰/۰۲۷).

**جدول 5. آزمون تعقیبی و مقایسهٔ دو به دو گروه‌های پژوهش در تغییرات بیان ژن rbl-1**

| گروه‌ها | معناداری |
|---|---|
| گروه کنترل- گروه تمرین MIT | ۰/۱۲۷ |
| گروه کنترل- گروه تمرین HIT | *۰/۰۲۸ |
| گروه کنترل- گروه تمرین HIIT | ۰/۳۰۱ |
| گروه تمرین MIT- گروه تمرین HIT | ۱/۰۰۰ |
| گروه تمرین MIT- گروه تمرین HIIT | ۱/۰۰۰ |
| گروه تمرین HIT- گروه تمرین HIIT | ۱/۰۰۰ |

* نشانهٔ اختلاف معنادار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)

همان‌طورکه در جدول ۵ ارائه شده است، نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی در مقایسهٔ بین‌گروهی نشان داد که میزان بیان ژن rbl-1 فقط در گروه تمرین HIT نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری یافت (P=۰/۰۲۸).

## بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که میزان بیان ژن RB1 تنها در گروه تمرین MIT نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری یافت (P=۰/۰۲۷). همچنین بیان ژن RBL-1 فقط در گروه تمرین HIT نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری کمتر بود (P=۰/۰۲۸).

همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، پوپوف و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که پس از یک جلسه تمرین هوازی با شدت ۷۰ درصد $VO_2max$، بیان ژن RB1 اغلب در هشت ساعت پس از فعالیت افت کرد (۳۰). باتاچاریا (۲۰۲۱) براساس نتایج پژوهش خود گزارش کرد که بین افزایش فسفوریلاسیون اکسایشی در عضله که به‌دنبال ورزش استقامتی هوازی اتفاق می‌افتد، با سطوح پروتئین RBL-1 ارتباط منفی معناداری وجود داشت (۳۱). همچنین نتایج تحقیق برت و همکاران (۲۰۲۰) ارائه کرد که تمرینات هوازی اختیاری روی چرخ دوار در نمونه‌های آزمایشگاهی مسن با فعال‌سازی مجدد Cyclin D1، به سرکوب عوامل رونویسی pRb، p107 و p130 منجر شد (۳۲). پتروف و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعهٔ آزمایشگاهی خود با از بین بردن موقت بیان RB1 در مایوتیوب‌های تمایزیافته گزارش کردند که در مایوتیوب‌هایی که ژن RB در آن‌ها خاموش شده بود، بیان ژن‌های مرتبط با اکسایش و برداشت اسیدهای چرب (مانند CD36 و CPT1b)، مصرف اکسیژن درون سلول و بیان GLUT4 افزایش معناداری داشت. همچنین تجمع چربی درون‌سلولی کاهش یافت (۳۳). از طرف دیگر، برون (۲۰۱۵) گزارش کرد که متیلاسیون DNA برخی ژن‌ها از جمله RB1 مرتبط با فعالیت ورزشی در عضله به‌صورت کاهشی تغییر یافت، به‌طوری‌که این کاهش در افراد مسن بیشتر بود (۲۴). شن و همکاران (۲۰۱۶) در تحقیق خود نشان دادند که ورزش حاد، بیان ژن‌های RB1، PPARγ2، C/EBPα، Wnts و KLF را در بافت چربی سفید تنظیم می‌کند. در این پژوهش کاهش بیان PPARγ2 و RB1 در سطوح mRNA در بافت چربی سفید مشاهده شد (۳۴).

در پژوهش باتاچاریا و همکاران (۲۰۱۷)، بیان ژن RBL-1 (p107) پس از سه هفته تمرین هوازی HIIT به‌طور معناداری کاهش یافت، درحالی‌که بیان RB بدون تغییر ماند که این یافته‌ها با نتایج تحقیق ما تا حدودی متفاوت و ناهمسوست. همچنین نتایج این پژوهشگران نشان داد که رابطهٔ معکوس و معناداری بین p107 و بهبود فسفریلاسیون اکسایشی میتوکندری‌ها وجود دارد (۲۵). مطابق با همین یافته‌ها، نتایج تحقیق یدفورس (۲۰۱۹) نشان داد که سه هفته تمرین هوازی HIIT، سطوح پروتئین P107 در عضلهٔ اسکلتی را به بیش از ۵۰ درصد مقادیر قبل تمرین به‌طور معناداری کاهش داد، درحالی‌که بیان ژن و سطوح پروتئین Rb متأثر از این شیوهٔ اجرای تمرینی نبود (۳۵). از دلایل ناهمسویی نتایج پژوهش حاضر با این مطالعه می‌توان به تفاوت نمونه‌ها و اجرای پژوهش آن پژوهشگران روی نمونهٔ انسانی و عدم کنترل مداخله‌گرهای متفاوت در نمونه‌های انسانی اشاره کرد. همچنین شایان ذکر است که پژوهش‌های انجام‌گرفته در خصوص بیان ژن‌های RB1 و RBL-1 در بافت چربی در پی فعالیت‌های ورزشی بسیار محدود بوده است.

سازوکار اصلی در کاهش بیان ژن‌های Rb و RBL-1 در پی فعالیت‌های ورزشی هوازی این است که تمرینات هوازی مانع بیان ژن آدیپوژن می‌شوند و ممکن است ترموژنز را با فعال کردن PGC1α و UCP1 در بافت چربی سفید تنظیم کنند (۳۶). همچنین RB1 و RBL1، بیان PGC1α را تنظیم می‌کنند تا تغییر شکل بین تمایز چربی سفید و چربی قهوه‌ای از یک بخش مشترک در بافت چربی کنترل شود (۷،۹).

در همین زمینه، سازوکار دخیل دیگری که در تحقیقات جدید ارائه شده است، این است که فعالیت ورزشی، ترشح هورمونی به نام آیریزین از بافت عضلانی را افزایش می‌دهد که می‌تواند سبب تغییر در نوع بافت چربی و کاهش تودهٔ چربی بدن شود (۳۷). نشان داده شده که PGC1α سبب القای FNDC5 در عضلهٔ اسکلتی شده و این پروتئین پس از شکسته شدن در خون موجب ترشح آیریزین می‌شود. آیریزین سپس در بافت چربی قهوه‌ای موجب بیان ژن UCP1 می‌شود. آیریزین دارای گیرنده‌های سطح سلولی است که سبب قهوه‌ای شدن چربی زیرپوستی و همچنین بافت چربی احشایی و در نتیجه گرمازایی در بدن می‌شود (۳۸).

با توجه به سازوکارهای مطرح‌شده، درصورتی‌که فعالیت ورزشی هوازی با شدت‌های مختلف بتواند بر تنظیم PGC1α یا UCP1 تأثیرگذار باشد، احتمالاً با بیان ژن‌های آدیپوژنیک (مانند RB و P107) نیز در ارتباط خواهد بود. در همین زمینه، نتایج پژوهش دانش‌یار و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که تمرینات استقامتی در مدت طولانی، به کاهش وزن اندک و شاخص تودهٔ بدن و افزایش بیان ژن پروتئین گرمازایی UCP-1 در بافت چربی سفید منجر شد. از این حیث، تمرینات استقامتی اثر مضاعف و متفاوتی را در افزایش مصرف انرژی و احتمالاً کاهش وزن از طریق تغییر الگوی بیان ژن اعمال می‌کنند (۳۹). افشاری و همکاران (۲۰۱۷) نیز در تحقیقی به این نتیجه رسیدند که تمرین هوازی با شدت متوسط، اثر بارزی در افزایش بیان UCP-1 در بافت چربی سفید زیرپوستی داشت. درحالی‌که تمرین هوازی با شدت زیاد چنین اثری نداشت. بنابراین، تصور می‌شود افزایش در شدت تمرین هوازی، عامل مهمی در تقویت گرمازایی غیرلرزشی بافت چربی سفید محسوب نمی‌شود که این پژوهش همسو با نتیجهٔ پژوهش حاضر در ارتباط با ژن RB1 است، چراکه در پژوهش حاضر هم بالا بودن شدت تمرین بیان این ژن را کمتر تحت تأثیر قرار داد و سطوح آن کاهش معناداری نداشت. به بیان دیگر، افزایش شدت تمرین، سرکوب‌کنندهٔ بیان UCP-1 و در مقابل افزایش‌دهندهٔ بیان RB1 است (۳۶). همچنین برنت و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که بیان PGC1α در عضله به شدت تمرین هوازی وابسته است، به‌طوری‌که در این مطالعه بیان آن در تمرینات هوازی با شدت بالاتر و مدت ۲۰ دقیقه در مقایسه با تمرینات هوازی با شدت کمتر و مدت ۴۰ دقیقه افزایش معناداری داشت (۴۰) که این یافته‌ها همسو با نتایج تحقیق حاضر در مورد بیان P107 در گروه HIT است و سطوح پایین‌تر P107 در این گروه، احتمالاً با سطح بالاتر PGC1α در ارتباط خواهد بود.

از جمله محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به عدم اندازه‌گیری همزمان میزان ترشح هورمون‌های مرتبط با سازوکارهای ارائه‌شده و عدم کنترل دقیق تأثیر احتمالی استرس ناشی از شوک دستگاه نوار گردان اشاره کرد.

مسئلهٔ بسیار بااهمیت این است که قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید، هدف درمانی بسیار مناسب برای مقابله با تجمع چربی یا جلوگیری از چاقی و اختلالات متابولیکی قلمداد شده است (۲۶). با توجه به نتایج پژوهش‌های اخیر، عوامل گوناگونی از جمله RB1 و RBL-1 در قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید دخیل‌اند (۳). از آنجاکه در این پژوهش تمرینات هوازی با شدت متوسط (MIT) و شدت بالا (HIT) بیان ژن‌های RB1 و RBL-1 را کاهش داد، می‌توان از این تمرینات به‌منظور بهبود اختلالات متابولیکی و پیشگیری از چاقی استفاده کرد.

با توجه به اندک بودن تحقیقات در این زمینه، تعیین تأثیر تمرینات مختلف هوازی بر بیان ژن‌های RB1 و RBL1 در بافت چربی زیرجلدی، به انجام مطالعات بیشتر نیازمند است. با توجه به این موضوع، پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای مشابه روی آزمودنی‌های چاق و با کنترل رژیم غذایی در آینده اجرا شود.


## حامی/حامیان مالی

هزینه‌های این تحقیق بر عهدهٔ پژوهشگر بوده است.


## مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت یکسان داشته‌اند.

## تعارض منافع

بر اساس نظر نویسندگان، هیچ گونه تعارض منافعی در این مقاله وجود ندارد.


## تشکر و قدردانی

نویسنده از مؤسسهٔ اختلالات شناختی و رفتاری سالاری به‌دلیل همکاری صمیمانه تشکر می‌کند.


## منابع


1. González K, Fuentes J, Márquez JL. Physical Inactivity, Sedentary Behavior and Chronic Diseases. Korean J Fam Med. 2017;38(3):111-115.
2. Robert F. Kushner, Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity: Lifestyle Management and Pharmacotherapy. Progress in Cardiovascular Diseases. 2018; 61(2): 246-252.
3. Bachman E.S, Dhillon H, Zhang C.Y, Cinti S, Bianco A, Kobilka B.K, Lowel B. AR Signaling Required for Diet-Induced Thermogenesis and Obesity Resistance. Science. 2002; 297(5582): 843-845.
4. Lee YH, Mottillo EP, Granneman JG. Adipose

standing the factors that effect maximal fat oxidation. J Int Soc Sports Nutr. 2018; 15: 3-15.
19. Banaeifar A, Soheili SH, Eslami R, Eizadi M. Effects of six weeks of aerobic training on level of IL-10 and lipid profile on obese women. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2012; 11: 821-828. (In Persian).
20. Wewege, M., van den Berg, R., Ward, R. E., and Keech, A. (2017) The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews, 18: 635– 646.
21. Kazemzadeh Y, Banaeifar A, Shirvani H, Ghera'at A. The Effect of high intensity interval training on body composition, lipid profile and insulin sensitivity in overweight young men. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2016; 9(2): 1385-1394.(In Persian).
22. Kong Z, Sun S, Liu M, Shi Q. Short-term high-intensity interval training on body composition and blood glucose in overweight and obese young women. Journal of diabetes research. 2016 Sep 28;2016.
23. Larsen S, Danielsen J, Søndergård SD, Søgaard D, Vigelsoe A, Dybboe R, et al. The effect of high-intensity training on mitochondrial fat oxidation in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2015; 25(1): 192-211.
24. Brown WM. Exercise-associated DNA methylation change in skeletal muscle and the importance of imprinted genes: a bioinformatics meta-analysis. British Journal of Sports Medicine. 2015; 49:1567-1578.
25. Bhattacharya D, Ydfors M, Hughes MC, Norrbom J, Perry CG, Scimè A. Decreased transcriptional corepressor p107 is associated with exercise-induced mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. Physiol Rep. 2017; 5(5): e13155.
26. Jeremic N, Chaturvedi P, Tyagi S.C. Browning of White Fat: Novel Insight into Factors, Mechanisms, and Therapeutics. J. Cell. Physiol. 2017; 232: 61-68.
27. Ringholm S, Grunnet Knudsen J, Leick L, Lundgaard A, Munk Nielsen M, Pilegaard H. PGC-1alpha is required for exercise-and exercise training-induced UCP1 up-regulation in mouse white adipose tissue. PloS one. 2013; 8(5): e64123.
28. Høydal M.A, Wisløff U, Kemi O.J, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training, European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation. 2007; 14(6): 753–760.
29. Rognmo Ø, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slørdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise tissue plasticity from WAT to BATand in between. Biochim Biophys Acta. 2014;1842(3): 358-69.
5. Barneda D, Frontini A, Cinti S, Christian M. Dynamic changes in lipid droplet-associated proteins in the "browning" of white adipose tissues, Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular and Cell Biology of Lipids. 2013; 1831(5): 924-933.
6. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown? Gene Dev. 2013; 27(3): 234-50.
7. Sharma B.K, Patil M, Satyanarayana A. Negative Regulators of Brown Adipose Tissue (BAT)-Mediated Thermogenesis. J. Cell. Physiol. 2014; 229: 1901-1907.
8. Kim H, Cho H, Alexander R, Patterson H.C, Gu M, Alice Lo K, et al. MicroRNAs Are Required for the Feature Maintenance and Differentiation of Brown Adipocytes. Diabetes. 2014; 63(12): 4045-4056.
9. Zhang J, WU H, Shizhan MA, Jing F, YU C, Ling GAO, et al. Transcription Regulators and Hormones Involved in the Development of Brown Fat and White Fat Browning: Transcriptional and Hormonal Control of Brown/Beige Fat Development. Physiol. Res. 2018; 67: 347-36.
10. Weinberg R. The retinoblastoma protein and cell cycle control. Cell. 1995; 81(3): 323-330.
11. Indovina P, Marcelli E, Casini N, Rizzo V, Giordano A. Emerging roles of RB family: new defense mechanisms against tumor progression. J. Cell. Physiol. 2013; 228: 525-535.
12. Hansen J.B, Jørgensen C, Petersen R.K, Hallenborg P, De Matteis R, Bøye H, et al. Retinoblastoma protein functions as a molecular switch determining white versus brown adipocyte differentiation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004; 101(12): 4112-4117.
13. Xiang X, Lan H, Tang H, Yuan F, XU Y, Zhao J, et al. TSC1-mTORC1 signaling determines brown-to-white adipocyte phenotypic switch. Diabetes. 2014; 64: 519-528.
14. Ewen M.E. The cell cycle and the retinoblastoma protein family. Cancer Metast Rev. 1994; 13: 45–66.
15. Classon M, Kennedy B.K, Mulloy R, Harlow E. Opposingroles of pRB and p107 in adipocyte differentiation. Proc. Natl. Acad. Sci.USA. 2000; 97:10826–10831.
16. De Sousa, M., Porras, D.P., Perry, C.G.R., Seale, P. and Scimè, A. (2014), p107 Is a Crucial Regulator for Determining the Adipocyte Lineage Fate Choices of Stem Cells. Stem Cells, 32: 1323-1336.
17. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine–evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2015; 25(S3):1-72.
18. Purdom T, Kravitz L, Dokladny K, et al. Under-

for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 2004 Jun;11(3):216-22.

30. Popov DV, Makhnovskii PA, Kurochkina NS, Lysenko EA, Vepkhvadze TF, Vinogradova OL. Intensity-dependent gene expression after aerobic exercise in endurance-trained skeletal muscle. Biol Sport. 2018; 35(3): 277-289.
31. Bhattacharya, D. (2021). Metabolic Regulation by p107 (Rbl1) Influences Muscle Stem Cell Fate Decisions.
32. Brett JO, Arjona M, Ikeda M, Quarta M, de Morrée A, Egner IM, Perandini LA, Ishak HD, Goshayeshi A, Benjamin DI, Both P. Exercise rejuvenates quiescent skeletal muscle stem cells in old mice through restoration of Cyclin D1. Nature metabolism. 2020 Apr;2(4):307-17.
33. Petrov P.D, Ribot J, López-Mejía I.C, Fajas L, Palou A, Bonet M.L. Retinoblastoma Protein Knockdown Favors Oxidative Metabolism and Glucose and Fatty Acid Disposal in Muscle Cells. J. Cell. Physiol. 2016; 231: 708-718.
34. Shen Y, Zhou H, Jin W, Lee H.J. Acute exercise regulates adipogenic gene expression in white adipose tissue. Biology of sport. 2016; 33(4): p381.
35. Ydfors, M. (2019). Effects of acute exercise and training on gene expression and regulatory proteins in human skeletal muscle.
36. Afshari S, Mohammad Amoli M, Daneshyar S. Comparison of modereate and high volume aerobic training on gene expression of uncoupling protein 1 (UCP-1) in subcutaneous white adipose tissue of Wistar rats. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism (IJEM). 2017; 19(1): 34-40.)In Persian(.
37. Timmons J A, Baar K, Davidsen P K, Atherton P J. Is irisin a human exercise gene? Nature. 2012; 488(7413): 9-10.
38. Mahajan RD, Patra SK. Irisin, a novel myokine responsible for exercise induced browning of white adipose tissue. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2013; 28(1): 102-103.
39. Daneshyar S, Kordi M, Gaeini A, Kadivar M, Afshari S. The effect of endurance training on gene expression of uncoupling protein 1 (UCP-1) in white visceral adipose tissue of retroperitoneal depot of male Wistar rats. Razi Journal of Medical Sciences (Journal of Iran university of medical sciences). 2015; 22(136): 35-45. (In Persian).
40. Brandt N, Dethlefsen MM, Bangsbo J, Pilegaard H. PGC-1α and exercise intensity dependent adaptations in mouse skeletal muscle. PloS one. 2017 Oct 19;12(10): e0185993.