علوم زیستی ورزشی - پاییز ۱۳۹۸
دورۀ ۱۱، شمارۀ ۳، ص: ۳۵۲ – ۳۴۳
تاریخ دریافت : ۰۴ / ۱۰ /۹۶
تاریخ پذیرش : ۰۷ / ۰۷ / ۹۸

تأثیر یک دوره برنامۀ تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن‌های GLUT-1 و PDK1 ریۀ موش‌های صحرایی

حسین برنجیان تبریزی [*۱] – شادمهر میردار [۲] – محمدمهدی مغنی‌باشی [۳] – زربخت انصاری پیرسرایی [۴]

۱. استادیار، دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران ۲. استاد، دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدۀ علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران۳. استادیار، گروه ژنتیک، دانشکدۀ پزشکی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران ۴. دانشیار، گروه علوم دامی، دانشکدۀ علوم دامی و شیلات، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری، ساری، ایران

چکیده

گلوکز، سوبسترای اصلی بافت ریه در شرایط فیزیولوژیک است، با این حال بررسی انتقال گلوکز در بافت ریه هنگام تمرین موضوعی است که کمتر مطالعه و بررسی شده است. هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین تناوبی شدید بر بیان GLUT-1 و PDK1 در سطح mRNA بافت ریه است. چهارده سر رت نر نژاد ویستار (سن ۴ هفته، ۹±۶۸ گرم) به‌صورت تصادفی و مساوی به دو گروه تمرین و کنترل تقسیم شدند. برنامۀ تمرین شامل ۹ هفته تمرین تناوبی شدید بود که با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه شروع شد و با سرعت ۷۰ متر بر دقیقه به پایان رسید. پس از نمونه‌برداری بافتی، با استخراج RNA و سنتز cDNA با استفاده از تکنیک Real time RT-PCR بیان ژن‌ها بررسی شد. ۹ هفته تمرین موجب کاهش بیان GLUT-1 در مقایسه با گروه کنترل شد که این تغییر معنادار نبود. همچنین متعاقب برنامۀ تمرینی بیان PDK1 افزایش یافت و تفاوت معناداری را با گروه کنترل ۹ هفته نشان داد ($P\leq ۰/۰۵$). با توجه به نتایج پژوهش این احتمال وجود دارد که هنگام تمرین سوبستراهای دیگری غیر از گلوکز درگیر فرایند سوخت‌وسازی بافت ریه شوند.

واژه‌های کلیدی

بافت ریه، بیان ژن، تمرین تناوبی شدید، گلوکز.

---

* نویسندۀ مسئول : تلفن: ۰۹۱۷۷۰۳۴۹۴۶ Email:hberenjeian@gmail.com

مقدمه

D تمرین تناوبی شدید[1] نوعی از تمرینات ورزشی است که به‌صورت تمرینات شدید تکراری توأم با دوره‌های استراحت انجام می‌گیرد (۲، ۱). در این نوع تمرینات عوامل تمرین مانند شدت، مدت و تعداد تکرارها و نیز بازگشت به حالت اولیه[2](مدت زمان و نوع فعالیت)، قابل تغییر و دستکاری است و ازاین‌رو امکان سازگاری‌های فیزیولوژیک متعددی را فراهم می‌کند (۳). براساس مطالعات صورت‌گرفته تمرینات تناوبی شدید موجب ارتقای سطوح آمادگی هوازی و بی‌هوازی شده و در مقایسه با تمرینات استقامتی سنتی اثربخشی بیشتری بر عملکرد استقامتی دارد (۴). از جمله فواید تمرین HIIT می‌توان به افزایش آمادگی قلبی تنفسی و ظرفیت انجام کار، افزایش بایوژنز میتوکندریایی[3] و سطوح GLUT-4 و نیز بهبود حساسیت به انسولین اشاره کرد (۵).

تأثیرات اجرای پروتکل‌های تمرینی HIIT حاکی از ایجاد سازگاری‌های متابولیک در عضلهٔ اسکلتی و کمک به بهبود عملکرد ورزشی است (۱). مطالعات متعددی نشان داده‌اند که ۶ تا ۸ هفته تمرین سرعتی به افزایش فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو و گلیکولیتیک منجر می‌شود. به‌طور مثال، افزایش فعالیت کراتین کیناز، فسفو فروکتوکیناز و سیترات سنتتاز در عضلهٔ پهن خارجی[4] متعاقب دو هفته تمرین HIIT در مردان جوان گزارش شده است. این نتایج بیان می‌کند که تمرین HIIT راهبرد مؤثری در افزایش پتانسیل تولید ATP در عضلهٔ اسکلتی است (۶). تأثیرات تمرین استقامتی و نیز HIIT در بافت‌های دیگر مانند قلب (۷) و مغز (۸) نیز بررسی و مطالعه شده است. این در حالی است که تأثیرات این نوع تمرینات بر دستگاه تنفس اغلب در سطح عضلات تنفسی و تغییرات تهویه‌ای بررسی شده‌اند (۱۰، ۹). به‌تازگی تأثیرات مثبت تمرین HIIT بر عملکرد ریوی و عضلانی بیمارانی که به‌دلیل ابتلا به سرطان ریه تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند، گزارش شده است (۱۱). با وجود بررسی تأثیرات تمرین تناوبی شدید بر فاکتورهای التهابی و تغییرات فیزیولوژیک و ساختاری بافت ریه (۱۲-۱۴)، با این حال اثرات این نوع تمرینات بر تغییرات سوخت‌وسازی بافت ریه در سطح مولکولی کمتر مورد توجه و بررسی قرار گرفته است.

بافت ریه گذرگاهی برای ورود اکسیژنی است که در بدن مصرف می‌شود. اگرچه بخش بسیار کوچکی از کل اکسیژن ورودی توسط ریه استفاده می‌شود، با این حال به‌خوبی مشخص شده است که ریه نیز

1. High-intensity interval training(HIIT)
2. Recovery
3. Mitochondrial Biogenesis
4. Vastus lateralis

همانند دیگر بافت‌های بدن نیازهای متابولیکی دارد که باید برای حفظ یکپارچگی ساختاری آن برآورده شود و همین نیازهای متابولیک اندک است که سرنوشت متابولیک کل ارگانیسم را مشخص می‌کند (۱۵). گلوکز سوبسترای اکسیداتیو اصلی بافت ریه در شرایط طبیعی فیزیولوژیک است که انتقال آن به سلول‌های بافتی از طریق انتقال‌دهندهٔ گلوکز شمارهٔ یک (GLUT-1) صورت می‌گیرد (۱۶). بررسی‌ها نشان داده که در بافت ریه، ۸۶ درصد مجموع ATP تولیدی حاصل از متابولیسم گلوکز از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی و مابقی به‌صورت گلیکولیتیک است (۱۷) که در شرایط مختلف ممکن است دستخوش تغییراتی شود. از سوی دیگر، یکی از آنزیم‌های کلیدی در تنظیم متابولیسم گلوکز آنزیم پیرووات دهیدروژناز کیناز[1] است که با فسفریله کردن آنزیم پیرووات دهیدروژناز (که پیرووات را به استیل‌کوا تبدیل می‌کند) و غیرفعال کردن آن، مانع از متابولیسم پیرووات از طریق چرخهٔ تری کربوکسیلیک اسید[2] می‌شود و تنفس میتوکندریایی را تضعیف می‌کند (۱۸). بررسی مسیرهای سوخت‌وسازی بافت ریه در شرایط استرس همانند هایپوکسی[3] و تغییرات احتمالی در بیان GLUT-1 و PDK1 در مطالعاتی بررسی شده است (۲۰، ۱۹). با این حال بررسی انتقال گلوکز در شرایط استرس تمرین موضوعی است که کمتر به آن پرداخته شده است. با توجه به اهمیت بافت ریه در تأمین نیازهای اکسیژن بافت‌های مختلف به‌ویژه در شرایطی مانند تمرین، پژوهش حاضر درصدد بررسی تأثیر یک دورهٔ تمرین تناوبی شدید بر بیان GLUT-1 و PDK1 در سطح mRNA در بافت ریه است.

روش بررسی

نمونه و شرایط نگهداری

پژوهش حاضر از جمله پژوهش‌های تجربی بود. نمونه‌های پژوهش حاضر را ۱۴ سر رت نر نژاد ویستار (سن ۴ هفته، میانگین وزنی ۹±۶۸ گرم) تشکیل داده بودند که از انستیتو پاستور شهر آمل خریداری شده و به آزمایشگاه جانوری گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه مازندران منتقل شدند و به‌صورت تصادفی به گروه‌های تمرین ورزشی (۷ سر) و کنترل (۷ سر) تقسیم شدند. نمونه‌ها از نظر سلامت بدنی کاملاً سالم بودند و هیچ‌گونه سابقهٔ بیماری نداشتند. رت‌ها در آزمایشگاه حیوانات به مدت یک هفته به‌منظور

1. Pyruvate dehydrogenase kinase(PDK)
2. Tricarboxylic acid cycle (TCA cycle)
3. Hypoxia

سازگاری با محیط جدید، طی شرایط کنترل‌شدهٔ نور (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی)، دما (۲±۲۳ درجهٔ سانتی‌گراد) و رطوبت (۵۵-۴۵ درصد) در قفس‌های مخصوص به ابعاد ۴۳×۲۷×۲۵ سانتی‌متر نگهداری شدند، سپس به مدت یک هفته با نحوهٔ فعالیت روی نوار گردان آشنا شدند. در طی پژوهش غذای استاندارد پلت و آب به‌صورت آزاد در اختیار نمونه‌ها قرار گرفت.

برنامهٔ آشناسازی و تمرین تناوبی شدید

مرحلهٔ آشناسازی و سازگاری شامل ۴ روز برنامهٔ تمرین تناوبی با سرعت ۱۰ تا ۲۵ متر بر دقیقه مطابق الگوی برنامهٔ تمرینی تناوبی فزاینده اجرا شد. برنامهٔ تمرین تناوبی فزاینده به‌صورت ۱۰ تکرار ۱ دقیقه‌ای و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای (با نصف سرعت دویدن اصلی) انجام گرفت، به‌گونه‌ای که کل زمان تمرین روزانه برای هر رت ۳۰ دقیقه بود. نمونه‌ها ۴ جلسه در هفته در مرحلهٔ آماده‌سازی و ۵ جلسه در هفته در مرحلهٔ برنامهٔ اصلی تمرین کردند. برنامهٔ تمرین تناوبی فزاینده با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه شروع و با سرعت ۷۰ متر بر دقیقه در پایان هفتهٔ نهم پایان پذیرفت. به‌غیر از زمان فعالیت اصلی، ۵ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه برای سرد کردن در نظر گرفته شد (۲۱) (جدول ۱). کلیهٔ مراحل تمرین و اجرای پژوهش مطابق با دستورالعمل مؤسسهٔ سلامت و تغذیه در مورد مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و کمیتهٔ اخلاق دانشکدهٔ تربیت بدنی دانشگاه مازندران انجام گرفت.

جدول ۱. برنامهٔ تمرین تناوبی شدید

هفته	آشنایی	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم	نهم
سن(هفته)	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۵
سرعت (m/min)	۲۵-۱۰	۲۵-۳۵	۴۵-۳۵	۵۵-۴۵	۶۵-۵۵	۷۰-۶۵	۷۰-۶۵	۷۰-۶۵	۷۰-۶۵	۷۰-۶۵
مدت(min)	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
استراحت بین تکرارها	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲
تعداد تکرار	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰
جلسه در هفته	۴	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵

۷۲ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی، بی‌هوشی به‌وسیلهٔ تزریق داخل‌صفاقی مادهٔ بی‌هوشی ترکیبی از کتامین (۳۰-۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۳-۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) انجام و بافت ریه پس

از جداسازی و شست‌وشو با محلول سالین، در محلول نیتروژن مایع منجمد قرار داده شد و برای اندازه‌گیری‌های بعدی در فریزر با دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد.

۳،۲ جداسازی RNA، سنتز cDNA و Real time RT-PCR

RNA تام با استفاده از محلول ترایزول (invitrogen، آمریکا) استخراج شد. کیفیت RNA استخراج‌شده با مشاهدهٔ باندهای RNA ریبوزومی 18S و 28S با استفاده از الکتروفورز بر روی ژل آگاروز ۲ درصد بررسی شد. همچنین غلظت RNA استخراج‌شده با استفاده از دستگاه اسپکتوفتومتر نانودراپ تعیین شد. سپس cDNA با استفاده از یک میکرولیتر پرایمرهای اولیگو dt براساس دستورالعمل کیت فرمنتاز (ThermoScientific، آلمان) سنتز شد. از بیان ژن خانه‌داری[1] بتا اکتین به‌عنوان ژن رفرانس و جهت نرمالیزه کردن بیان ژن‌های موردنظر استفاده شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه در جدول ۲ آورده شده است. بیان ژن‌های هدف و ژن خانه‌داری توسط تکنیک real rime RT-PCR با استفاده از ۱۲/۵نانوگرم cDNA و مخلوط SYBR Green و با استفاده از دستگاه (BioRad، آمریکا) انجام گرفت. برنامهٔ PCR به‌صورت زیر است: ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و ۴۰ سیکل در ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه و ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه. برای بررسی اختصاصیت تکثیر توالی‌های موردنظر از آنالیز منحنی ذوب و همچنین الکتروفورز محصول PCR بر روی ژل آگاروز استفاده شد. به‌منظور مقایسهٔ بیان ژن پس از به‌دست آوردن CT نمونه‌های مختلف، از فرمول 2-ΔΔCT استفاده شد.

جدول ۲. پرایمرهای طراحی‌شده برای GLUT-1، PDK1 و Beta-actin

ژن	توالی	پرایمر	طول قطعهٔ تکثیرشده
GLUT-1	5´- CAGCAGCAAGAAGGTGAC-3´	F	186 bp
	5´- CAGAGTGTGGTGAGTGTG-3´	R	
PDK1	5´- CCGTCCCATCTCTATCAC-3´	F	133 bp
	5´- CAGTCAAATCCTCCTCCC -3´	R	
Beta-actin	5´-TATCGGCAATGAGCGGTTCC-3´	F	145 pb
	5´-AGCACTGTGTTGGCATAGAGG-3´	R	

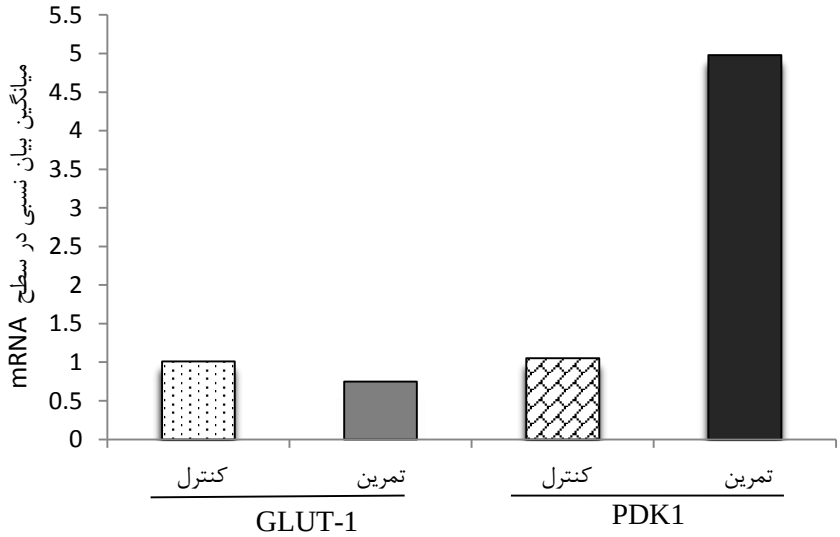
1. Housekeeping gene

روش‌های آماری

پس از کسب اطمینان از نرمال بودن توزیع نظری داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک و همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لون، از آزمون تی مستقل برای بررسی تفاوت میانگین‌های بین‌گروهی استفاده شد. کلیهٔ محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS.21 و در سطح معناداری P≤ ۰/۰۵ انجام گرفت.

یافته‌ها

در نمودار ۱ تأثیر ۹ هفته تمرین اینتروال شدید بر بیان GLUT-1 و PDK1 در سطح mRNA نشان داده شده است. یافته‌های پژوهش نشان داد ۹ هفته تمرین موجب کاهش بیان GLUT-1 در مقایسه با گروه کنترل شد که این تغییر معنادار نبود. همچنین متعاقب برنامهٔ تمرینی بیان PDK1 افزایش یافت و تفاوت معناداری را با گروه کنترل ۹ هفته نشان داد (P≤۰/۰۵).



نمودار ۱. بیان نسبی ژن GLUT-1 و PDK1 در سطح mRNA در بافت ریه رت متعاقب ۹ هفته تمرین تناوبی شدید با استفاده از روش real-time RT-PCR. # نشانهٔ معناداری با کنترل ۹ هفته (P≤ ۰/۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر تأثیرات یک دوره تمرین تناوبی شدید بر بیان GLUT-1 و PDK1 در سطح mRNA بافت ریه بررسی شد. از جمله سازگاری‌های ناشی از استرس‌های محیطی، می‌توان به تغییرات سوبسترا و مسیرهای سوخت‌وسازی در بافت اشاره کرد. به‌طور مثال، بنابر گزارش‌های موجود در شرایط استرس هایپوکسی بیان GLUT-1 و PDK1 در بافت ریه افزایش یافته که بیانگر فعال شدن مسیرهای گلیولیتیک به‌منظور تأمین نیازهای سوخت‌وسازی بافت است (۱۹). این در حالی است که بررسی مسیر انتقال گلوکز در شرایط استرس تمرین موضوعی است که بنابر اطلاعات محقق کمتر مطالعه شده است. یافته‌های پژوهش کنونی حاکی از کاهش بیان GLUT-1 و نیز افزایش PDK1 در بافت ریه متعاقب ۹ هفته تمرین تناوبی شدید بود. بررسی تأثیرات تمرین بر انتقال گلوکز در عضلهٔ اسکلتی نشان داد که متعاقب برنامهٔ تمرین، بیان GLUT-4 افزایش یافته که این افزایش توأم با افزایش بیان گیرندهٔ فعال‌کنندهٔ تکثیر پروکسیزوم گاما[1](PGC-1α) و گیرنده‌های هسته‌ای آن بود (۲۲). از دیگر تغییرات حاصله بر اثر تمرینات HIIT در عضلهٔ اسکلتی، می‌توان به افزایش ظرفیت اکسیداتیو به‌همراه تغییراتی در متابولیسم کربوهیدرات در جهت کاهش استفاده از گلیکوژن و تولید لاکتات و نیز افزایش محتوای پروتئین GLUT-4 اشاره کرد (۲۴، ۲۳). افزایش بیان GLUT-4 در عضلهٔ اسکلتی متعاقب تمرین در تضاد با یافته‌های پژوهش کنونی بود که نشان داد تمرین موجب کاهش بیان GLUT-1 و انتقال گلوکز در بافت ریه می‌شود. از سوی دیگر، افزایش بیان PDK1 متعاقب برنامهٔ تمرین که در این پژوهش نشان داده شد، حاکی از کاهش احتمالی درگیری مسیر اکسیداتیو ناشی از گلوکز در بافت ریه هنگام تمرین است.

سؤالی که مطرح می‌شود این است که با توجه به کاهش ورود گلوکز و نیز ممانعت از فعال شدن مسیر اکسیداتیو گلوکز، سرنوشت متابولیک بافت ریه هنگام تمرین چگونه خواهد بود؟ مطالعات انجام‌گرفته با استفاده از نمونهٔ بافت ریهٔ ایزوله‌شده نشان دادند که میتوکندری بافت ریه توانایی استفاده از پیرووات، لاکتات، میانجی‌های چرخهٔ کربس، گلیسرول ۳ فسفات، گلوتامات و اسیدهای چرب را به‌عنوان سوبسترا دارد (۱۵). از سوی دیگر، افزایش بیان PGC-1α در بافت ریه همانند عضلهٔ اسکلتی بر اثر تمرین تناوبی شدید گزارش شده است. این افزایش PGC-1α همراه با افزایش گیرنده‌های هسته‌ای آن، حاکی از وقوع بایوژنز میتوکندریایی در بافت ریه بر اثر تمرین است (۱۲). از پیامدهای افزایش PGC-1α و بایوژنز

1. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α)

میتوکندریایی متعاقب تمرینات HIIT، افزایش آنزیم‌های درگیر در بتااکسیداسیون اسیدهای چرب مانند بتا هیدروکسی اسیل کوا دهیدروژناز[1]است که از طریق مسیرهای مانند پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن p38[2]و پروتئین کیناز فعال‌شده با آدنوزین منوفسفات،[3] افزایش ظرفیت اکسیداتیو را میانجی‌گری می‌کند (۲۵). همچنین نشان داده شده است افزایش بیان PDK1 از متابولیسم اکسیداتیو استیل‌کوا مشتق از گلوکز جلوگیری خواهد کرد، اما اثری بر متابولیسم اکسیداتیو استیل‌کوا مشتق از اسیدهای چرب ندارد (۲۶).

ازاین‌رو و با توجه به اولویت استفاده از گلوکز توسط عضلات اسکلتی درگیر هنگام تمرین، به‌نظر می‌رسد احتمالاً بافت ریه هنگام تمرین نیازهای سوخت‌وسازی‌اش را از طریق سوبستراهای دیگری غیر از گلوکز تأمین می‌کند. با توجه به یافته‌های پژوهش کنونی مبنی بر کاهش بیان GLUT-1 و افزایش PDK1 بر اثر یک دورهٔ تمرین اینتروال و نیز توانایی بافت ریه در استفاده از سوبستراهایی غیر از گلوکز، این احتمال وجود دارد که هنگام تمرین سوبستراهای دیگری مانند اسیدهای چرب درگیر فرایند سوخت‌وسازی بافت ریه شوند.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از رسالهٔ دکتری در رشتهٔ فیزیولوژی ورزشی -گرایش قلب، عروق و تنفس- دانشگاه مازندران است. بدین‌وسیله از مساعدت استادان محترم و همچنین کلیهٔ عزیزانی که به هر نحو نویسندگان را در انجام این تحقیق یاری رسانیده‌اند، تشکر و قدردانی به‌عمل می‌آید.

منابع و مآخذ

1. Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, MacDonald MJ, McGee SL, et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. The Journal of physiology. 2008;586(1):151-60.
2. Gibala MJ, Little JP, Van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. The Journal of physiology. 2006;575(3):901-11.

1. beta-hydroxyacyl CoA-dehydrogenase
2. P38 mitogen-activated protein kinase(p38 MAPK)
3. adenosine monophosphate-activated protein kinase(AMPK)

3. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. The Journal of physiology. 2012;590(5):1077-84.
4. Zuhl M, Kravitz L. Hiit vs. continuous endurance training: battle of the aerobic titans. IDEA Fitness Journal. 2012;9(2):34-40.
5. Keating SE, Machan EA, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, Caterson ID, et al. Continuous exercise but not high intensity interval training improves fat distribution in overweight adults. Journal of obesity. 2014;2014.
6. Larsen RG, Maynard L, Kent JA. High-intensity interval training alters ATP pathway flux during maximal muscle contractions in humans. Acta Physiologica. 2014;211(1):147-60.
7. Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. Sports Medicine. 2012;42(7):587-605.
8. Steiner JL, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Davis JM. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. Journal of applied physiology. 2011;111(4):1066-71.
9. Romer LM, Polkey MI. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. Journal of Applied Physiology. 2008;104(3):879-88.
10. Illi SK, Held U, Frank I, Spengler CM. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals. Sports medicine. 2012;42(8):707-24.
11. Edvardsen E, Skjønsberg O, Holme I, Nordsletten L, Borchsenius F, Anderssen S. High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial. Thorax. 2015;70(3):244-50.
12. Tabrizi HB, Mirdar S, Moghanibashi MM, Pirsaraei ZA. The Effect of High-Intensity Interval Training on Mitochondrial Biogenesis of Lung Tissue. Journal of Fasa University of Medical Sciences. 2017;6(4):522-9. (in persian).
13. Yadegari M, Hamidian Gh. The effect of high-intensity interval training on lung parenchymal and non-parenchymal structural changes. Scientific-Research Journal of Shahed University. 2016;23(124):51-60. (in persian).
14. Yadegari M, mirdar S, hamidian Gh, Mosadegh P. . Assessment of interleukin-6 level and lung inflammatory cells after high-intensity interval training and stay in hypoxic conditions. EBNESINA- Journal of Medical. 2016;18(3):26-36. (in persian).
15. Parent RA. Comparative Biology of the Normal Lung: Academic Press; 2015.
16. De Prost N, Saumon G. Glucose transport in the lung and its role in liquid movement. Respiratory physiology & neurobiology. 2007;159(3):331-7.
17. Bassett D, Fisher A. Metabolic response to carbon monoxide by isolated rat lungs. American Journal of Physiology--Legacy Content. 1976;230(3):658-63.
18. Holness M, Sugden M. Regulation of pyruvate dehydrogenase complex activity by reversible phosphorylation. Portland Press Limited; 2003.
19. Ouiddir A, Planès C, Fernandes I, VanHesse A, Clerici C. Hypoxia upregulates activity and expression of the glucose transporter GLUT1 in alveolar epithelial cells. American journal of respiratory cell and molecular biology. 1999;21(6):710-8.

20. Simon L, Robin E, Raffin T, Theodore J, Douglas W. Bioenergetic pattern of isolated type II pneumocytes in air and during hypoxia. Journal of Clinical Investigation. 1978;61(5):1232.
21. Mirdar Sh AA, Arabzadeh E, Neyestani F, Baghbani M, Ahmadi S. The Effect of a Period of Interval Training and Step Taper on Performance Indexes in Male Rats during Puberty. Journal of sport biosciences. 2016;8(4):619-34.
22. Baar K, Wende AR, Jones TE, Marison M, Nolte LA, Chen M, et al. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. The FASEB Journal. 2002;16(14):1879-86.
23. Burgomaster KA, Cermak NM, Phillips SM, Benton CR, Bonen A, Gibala MJ. Divergent response of metabolite transport proteins in human skeletal muscle after sprint interval training and detraining. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2007;292(5):R1970-R6.
24. Burgomaster KA, Heigenhauser GJ, Gibala MJ. Effect of short-term sprint interval training on human skeletal muscle carbohydrate metabolism during exercise and time-trial performance. Journal of applied physiology. 2006;100(6):2041-7.
25. Gibala MJ, McGee SL. Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? Exercise and sport sciences reviews. 2008;36(2):58-63.
26. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. Physiology. 2009;24(2):97-106.