

Original Article

Effect of Resistance Training on Hepatic Bile Acid, beta-Klotho Protein and Expression of Farnesoid X Receptor, Fibroblast Growth Factor 15 and Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Genes in Hepatic Tissue of Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Mehri Gholipour¹, Najmeh Rezaeian^{1*}, Mohammad Karimi², Sadegh Cheragh-Birjandi¹

1. Department of physical education, Bojnourd branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran

2. Qom University of Technology, Qom, Iran

Abstract

Background and Purpose: Bile acids are known as key metabolic messengers during liver regeneration and the end product of cholesterol catabolism, which are important for nutrient absorption in the intestine. Recent studies describe bile acids as messenger molecules with diverse functions that have a wide range of receptors in the body. Due to these receptors, bile acids can modulate the rate of self-synthesis, lipid, and glucose and energy metabolism. The FXR-FGFR4-KLB signaling pathway and its role in the regulation of bile acid biosynthesis is one of the novel issues in cholesterol metabolism, especially in the condition of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Despite the recommendations for patients with NAFLD to participate in regular exercise, the type, intensity and duration of exercise that is most beneficial for these patients is not clearly determined yet. Resistance exercise can be effective in improving NAFLD conditions by increasing fat oxidation, controlling appetite and reducing energy intake. This research was carried out to study the effect of eight weeks of resistance training on liver bile acid (BA), beta klotho protein (KLB) and the expression of farnesoid X receptor (FXR), fibroblast growth factor 15 (FGF15) and fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) in male rats with non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and Methods: In this study, 16 male Wistar rats (age, six-weeks and weight, 120-160 gr) after induction of NAFLD conditions, with six weeks of high-fat diet were randomly divided into two equal groups (n=8 in each group) of Control (C), and resistance training (R). The resistance training protocol included climbing on a 1-meter ladder with a 2-cm grid and an 85-degree incline. Weighted cylinders ranging from 50 to 75% of their body weight were attached to the rats' tails. The training was carried out for eight weeks period with a frequency of five days per week. Rats were sacrificed 48 hours after the last training session, and the liver tissue samples were taken for measuring the variables. Data were analyzed by using independent t-test at a significance level of $p < 0.05$.

Results: Following eight weeks of resistance training, hepatic BA decreased significantly in R group compared to C group ($p = 0.001$). In addition, KLB protein levels ($p = 0.001$) and the expression of FXR ($p = 0.001$), FGF15 ($p = 0.001$), and FGFR4 ($p = 0.001$) genes were significantly higher in R group compared to C group.

Conclusion: Non-alcoholic fatty liver is associated with a decrease in the expression of genes such as FXR, FGF15 and FGFR4, as well as a decrease in klotho protein, which results in a disturbance in cholesterol status and subsequent cell damage in the liver. The exercise intervention may have positive effect on the signaling pathway of FXR-FGFR4-KLB and its role in regulating the biosynthesis of bile acids and improve cholesterol metabolism in the body. It seems that resistance training has beneficial effects in improving this signaling pathway. The data of the present study indicate a possible relationship between resistance training and improvement of fat metabolism in the liver. The muscle-liver axis and the role of this type of exercises on the up-regulation of genes involved in the biosynthesis of hepatic bile acid and then the control of cholesterol metabolism can help in achieving a better understanding of the pathogenesis of NAFLD.

Keywords: Fatty Liver, Bile Acids, Signaling Pathway, Resistance Training

How to cite this article: Gholipour M, Rezaeian N, Karimi M, Cheragh-Birjand S. Effect of Resistance Training on Hepatic Bile Acid, beta-Klotho Protein and Expression of Farnesoid X Receptor, Fibroblast Growth Factor 15 and Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Genes in Hepatic Tissue of Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Sport Exerc Physiol.* 2023;16(3):55-65.

*Corresponding Author's E-mail: najmeh.rezaeian@iau.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2023.103906>

Received: 08/05/2023

Revised: 06/07/2023

Accepted: 14/07/2023



Copyright: © 2023 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/>).

مقاله پژوهشی

اثر تمرینات مقاومتی بر اسید صفرای کبدی، پروتئین بتا کلوئو و بیان نسبی ژن‌های گیرنده ایکس فارتزوئید، عامل رشد فیبروبلاست ۱۵ و گیرنده ۴ عامل رشد فیبروبلاست در بافت کبد موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

مه‌ری قلی‌پور^۱، نجمه رضائیان^۱، محمد کریمی^۱، صادق چراغ بیرجندی^۱

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران
۲. دانشگاه صنعتی قم، قم، ایران

چکیده

زمینه و هدف: اسیدهای صفراوی به‌عنوان پیام‌رسان‌های سوخت‌وسازی مهم در جریان بازسازی کبد و فراورده نهایی کاتابولیسم کلاسترول شناخته می‌شوند که برای جذب مواد مغذی در روده مهم‌اند. پژوهش‌های اخیر اسیدهای صفراوی را به‌عنوان مولکول‌های پیام‌رسان با کارکردهای متنوع توصیف می‌کنند که دارای گیرنده‌های گسترده‌ای در بدن هستند. به‌واسطه این گیرنده‌ها، اسیدهای صفراوی می‌توانند میزان سنتز خود، لیپید، گلوکز و سوخت‌وساز انرژی را تعدیل کنند. مسیر پیام‌رسانی FXR-FGFR4-KLB و نقش آن در تنظیم بیوسنتز اسیدهای صفراوی از موضوعات جدید در سوخت‌وساز کلاسترول به‌ویژه در بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) است. با وجود توصیه به شرکت در فعالیت‌های ورزشی منظم برای بیماران مبتلا به NAFLD، توصیه‌های روشنی در خصوص اینکه چه نوع فعالیت ورزشی، با چه شدت و مدتی دارای بیشترین مزایاست، هنوز ارائه نشده است. تمرینات مقاومتی با افزایش اکسایش چربی‌ها، کنترل اشتها و کاهش انرژی دریافتی می‌تواند در بهبود شرایط NAFLD اثرگذار باشد. این پژوهش با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرینات مقاومتی بر اسید صفراوی (BA) کبدی، پروتئین بتا کلوئو (KLB) و بیان نسبی گیرنده ایکس فارتزوئید (FXR)، عامل رشد فیبروبلاست ۱۵ (FGF15) و گیرنده ۴ عامل رشد فیبروبلاست (FGFR4) در موش‌های نر مبتلا به NAFLD انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش ۱۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن شش هفته و وزن تقریبی ۱۲۰-۱۶۰ گرم، به منظور القای شرایط NAFLD، در یک دوره شش هفته‌ای رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند و در ادامه به‌طور تصادفی در دو گروه مساوی (هشت سر در هر گروه) شامل گروه‌های کنترل (C) و تمرین مقاومتی (R) تقسیم شدند. شیوه تمرین گروه R شامل بالا رفتن از نردبان یک متر با شبکه دو سانتی‌متری و شیب ۸۵ درجه همراه با بستن سیلندرهای حاوی وزنه به دم موش‌ها، با ۵۰ تا ۷۵ درصد وزن بدن و در یک دوره هشت هفته‌ای با تواتر پنج روز در هفته بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، آزمودنی‌ها قربانی شدند و نمونه‌گیری بافت کبد برای ارزیابی متغیرهای پژوهش انجام گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون t مستقل در سطح معناداری $P \leq 0/05$ تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: در پی هشت هفته تمرینات مقاومتی، مقادیر کبدی BA در گروه R نسبت به گروه C به‌طور معنادار کاهش یافت ($P=0/0001$). همچنین مقادیر پروتئین KLB ($P=0/0001$) و بیان نسبی FXR ($P=0/0001$)، FGF15 ($P=0/0001$)، FGFR4 ($P=0/0001$) در گروه R نسبت به گروه C به‌طور معنادار بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: کبد چرب غیرالکلی با کاهش بیان ژن‌هایی مانند FXR، FGF15 و FGFR4 و نیز کاهش پروتئین کلوئو همراه است که نتیجه آن اختلال در وضعیت کلاسترول و در پی آن آسیب‌های سلولی در کبد است. مداخله فعالیت ورزشی می‌تواند مسیر پیام‌رسانی FXR-FGFR4-KLB و نقش آن در تنظیم بیوسنتز اسیدهای صفراوی را تحت تأثیر مثبت قرار دهد و به بهبود وضعیت سوخت‌وساز کلاسترول در بدن کمک کند. به نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی تأثیرات سودمندی در بهبود این مسیر پیام‌رسانی داشته باشند. داده‌های این تحقیق نشان‌دهنده ارتباط احتمالی بین تمرینات مقاومتی و بهبود سوخت‌وساز چربی در کبد است. محور عضله-کبد و نقش این نوع تمرینات بر تنظیم افزایشی ژن‌های درگیر در بیوسنتز اسید صفرای کبدی و در پی آن کنترل سوخت‌وساز کلاسترول می‌تواند در دستیابی به شناخت بهتری از پاتوژنز NAFLD کمک کند.

واژه‌های کلیدی: کبد چرب، اسیدهای صفراوی، مسیر پیام‌رسانی، تمرین مقاومتی

نحوه استناد به این مقاله: مه‌ری قلی‌پور م، رضائیان ن، کریمی م، چراغ بیرجندی ص. اثر تمرینات مقاومتی بر اسید صفرای کبدی، پروتئین بتا کلوئو و بیان نسبی ژن‌های گیرنده ایکس فارتزوئید، عامل رشد فیبروبلاست ۱۵ و گیرنده ۴ عامل رشد فیبروبلاست در بافت کبد موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۲؛ ۱۶(۳): ۵۵-۶۵.

* رایانامه نویسنده مسئول: najmeh.rezaeian@iau.ac.ir

مقدمه

امروزه پرخوری و کم‌تحركی به افزایش شیوع چاقی، سندروم متابولیک و بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) در کودکان و افراد بالغ منجر شده است (۱). سندروم متابولیک شامل افزایش چربی‌های خون، پرفشاری خون، افزایش قند خون و چاقی است که جزو عوامل خطرزای قلبی-عروقی به‌شمار می‌روند. از طرفی، NAFLD تظاهر کبدی سندروم متابولیک است (۲). بیماری NAFLD شایع‌ترین اختلال عملکرد کبدی و از علل مهم بروز مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های مزمن کبدی است. این بیماری با افزایش تجمع چربی احشایی، چربی‌های خون، فشار خون بالا و دیابت همراه است و برخی پژوهشگران این بیماری را سندروم متابولیک یا تظاهر کبدی بیماری مقاومت به انسولین می‌پندارند (۳). کبد از معدود اندام‌هایی است که می‌تواند در پاسخ به آسیب، خود را بازسازی مجدد کند. بازسازی کبد شامل چندین مرحله است که به‌خوبی سازماندهی شده‌اند. با القای سریع عوامل تکثیرکننده که سلول‌های کبدی غیرفعال را فعال کرده و رشد و توسعه بعدی آنها را در چرخه سلولی آغاز می‌کنند، کبد مجدداً اندازه طبیعی خود را به‌دست می‌آورد. عوامل رشد و سایتوکاین‌ها، پیام‌های اولیه مهمی برای القای بیان ژن‌های هدف پایین‌دستی از طریق فعال‌سازی چندین فاکتور رونویسی مهم‌اند. علاوه بر فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌ها، پیام‌های متابولیک به‌عنوان سومین پیام اصلی طی بازسازی کبد در نظر گرفته می‌شوند که البته نسبتاً کمتر بررسی شده است. از دیرباز اسیدهای صفراوی به‌عنوان پیام‌های سوخت‌وسازی مهم در جریان بازسازی کبد شناسایی شده‌اند و نقش آنها در ترویج بازسازی کبد بیشتر و بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. اسیدهای صفراوی در کبد از کلاسترول سنتز شده و با مصرف غذا در مجرای روده آزاد می‌شوند و پاک‌کننده‌های تغذیه‌ای هستند که لیپیدها و ویتامین‌های محلول در چربی را در خود حل می‌کنند. با این حال، پژوهش‌های اخیر اسیدهای صفراوی را به‌عنوان مولکول‌های پیام‌رسان همه‌کاره توصیف می‌کنند، که دارای گیرنده‌هایی گسترده در بدن موجودات زنده هستند. به‌واسطه این گیرنده‌ها، اسیدهای صفراوی می‌توانند میزان سنتز خود، لیپید، گلوکز و سوخت‌وساز انرژی را تعدیل کنند (۴). افزون بر

این، اسیدهای صفراوی می‌توانند از طریق مولکول‌های پیام‌رسان واسطه‌ای که با فعال شدن گیرنده‌های اسیدهای صفراوی در روده آزاد می‌شوند، پیام‌رسانی کنند. گیرنده‌های مربوط به این مولکول‌های واسطه‌ای نیز در سرتاسر بدن جاندار توزیع شده‌اند. طی دو دهه گذشته، اسیدهای صفراوی به‌عنوان مولکول‌های پیام‌رسان مهمی مطرح شده‌اند که قادرند ارتباط بین بافتی را از کبد، جایی که در آن تولید می‌شوند، تا روده، جایی که توسط میکروبیوتاهای روده تعدیل می‌شوند یا هر جای دیگری که می‌توانند تأثیرات فیزیولوژیکی دوگانه‌ای از خود بروز دهند، به‌خوبی تنظیم کنند. تنوع شیمیایی اسیدهای صفراوی، همچنین این اجازه را می‌دهد تا پاسخ‌های سازشی در بدن ما را به‌خوبی تنظیم کنند (۵). اسیدهای صفراوی علاوه بر نقش در حل و جذب لیپیدها و ترکیبات محلول در چربی، با حل کردن کلاسترول در صفرا نقشی مهم در حذف کلاسترول از بدن ایفا می‌کنند. در واقع یکی از راه‌های اصلی دفع کلاسترول تام از بدن، تبدیل آن به اسیدهای صفراوی است (۶). تحقیقات اخیر نشان داده‌اند اسیدهای صفراوی دارای نقش‌های هورمونی‌اند و از طریق گیرنده‌هایی مانند گیرنده ایکس فارنزوئید (FXR)، بسیاری از فرایندهای سوخت‌وسازی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. FXR در بافت‌هایی مانند کبد، روده و کلیه که سطوح اسیدهای صفراوی بالایی دارند، به‌طور چشمگیری بیان می‌شود. FXR به‌عنوان حسگر اولیه اسیدهای صفراوی عمل می‌کند و نمک‌های صفراوی می‌توانند موجب فعال شدن FXR در غلظت‌های فیزیولوژیکی شوند (۷). فعال شدن FXR در روده با تولید یکی از عوامل رشد فیبروبلاست تحت عنوان عامل رشد فیبروبلاست ۱۹ (FGF19) همراه است که دارای ویژگی‌های هورمونی است. در همین زمینه و در مورد جوندگان، عامل رشد فیبروبلاست ۱۵ (FGF15) فعال می‌شود که دارای عملکردهای مشابه، ولی نه لزوماً یکسان با FGF19 است (۸). بیشترین میزان بیان FGF15/19 در اپیتوم انتهایی روده یافت می‌شود. اسیدهای صفراوی جذب‌شده توسط انتروسیت‌ها می‌توانند گیرنده هسته‌ای FXR را فعال کنند که به تولید FGF15/19 منجر می‌شود. انتروسیت‌ها، FGF15/19 را از غشای قاعده جانبی خود به داخل سیاهرگ باب آزاد می‌کنند. در پی آن، FGF15/19 گیرنده

یک مداخله مؤثر و بدون عوارض برای بهبود NAFLD مدنظر قرار گیرد (۱۵). هرچند نقش فعالیت‌های ورزشی مختلف و مسیرهای اثرگذاری این تمرینات بر NAFLD هنوز به‌درستی مشخص نیست. این تحقیق با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی بر اسید صفراوی کبدی، پروتئین KLB و بیان نسبی ژن‌های FGF15، FXR و FGFR4 در کبد موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی انجام گرفت.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: در تحقیق تجربی حاضر، ۱۶ سر موش نر نژاد ویستار با سن شش هفته و وزن تقریبی ۱۲۰-۱۶۰ گرم به مدت دو هفته در شرایط استاندارد (۱۲) ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای 23 ± 1 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 5 ± 5 درصد) و به‌منظور آشنایی با محیط آزمایشگاهی نگهداری شدند. به‌منظور نگهداری موش‌ها در شرایط آزمایشگاهی، از قفس‌های پلی‌کربنات شفاف ساخت شرکت رازی راد استفاده شد. با هدف القای شرایط NAFLD و بر اساس پژوهش حاجی قاسم و همکاران (۲۰۱۸) و پژوهش لو و همکاران (۲۰۲۱)، موش‌ها در یک رژیم غذایی پرچرب (۲۲ درصد چربی، ۲ درصد کلسترول، ۱ درصد کولین ۵۰ درصد کربوهیدرات، ۲۴ درصد پروتئین و ۱ درصد سایر ترکیبات) به مدت شش هفته قرار گرفتند (۱۶، ۱۷). در ادامه به‌طور تصادفی به دو گروه مساوی (هشت سر در هر گروه) شامل گروه‌های کنترل و تمرین مقاومتی تقسیم شدند. تمرین مقاومتی مستلزم این بود که موش‌ها از نردبان یک متری با شبکه دو سانتی‌متری و شیب ۸۵ درجه، با برخی تغییرات طبق تحقیق شفر و همکاران صعود کنند (۱۸).

روش اجرای پژوهش: پیش از شروع تمرینات مقاومتی، مرحله آشناسازی موش‌ها با برنامه تمرینی به مدت یک هفته اجرا شد. به‌منظور اجرای برنامه تمرینات مقاومتی، سیلندرهای حاوی وزنه با وارفوم به پایه دم موش وصل شد. سیلندرهای با پیچیدن قسمت بالایی دم (دو تا سه سانتی‌متر از انتهای خارجی) با ولکرو در بالای نوار فوم به دم بسته شدند. سپس وزنه‌های اولیه (۲۵ درصد وزن بدن) وارد سیلندرهای موش‌ها در پایه نردبان قرار گرفتند و به‌صورت دستی برای بالا رفتن از آن تحریک شدند. وزن متصل به دم به تدریج طی هشت هفته تمرین (هفته‌های اول و دوم ۵۰ درصد، هفته‌های سوم و چهارم ۵۰ درصد، هفته‌های

عامل رشد فیبروبلاست (FGFR) را در کبد فعال می‌کند که به مهار سنتز اسید صفراوی به‌واسطه مهار آنزیم کلاسترول-۷-آلفا-هیدروکسیلاز (Cyp7a1) منجر می‌شود. اعتقاد بر این است که FGF19/FGF15 با فعال کردن همودایمرهای گیرنده (FGFR)، FGF کمپلکس شده با پروتئین بتا کلوئو (KLB) متصل به غشا عمل می‌کند. به لحاظ بیوشیمیایی، FGF15 نیازمند انتقال دهنده غشایی KLB است تا به‌عنوان یک کوفاکتور، مسیر پیام‌رسانی به گیرنده‌های FGFR را تسهیل کند و نوعی همپوشانی متابولیک را در جوندگان نشان می‌دهد (۹). با وجود پژوهش‌های متعدد انجام‌گرفته در این مورد، هنوز جنبه‌های مختلف از این مسیر پیام‌رسانی به‌درستی شناخته نشده است. از طرفی، تأثیر مداخلات مختلف مانند مداخلات دارویی یا غیردارویی همچون انجام فعالیت‌های ورزشی بر اجزای این مسیر پیام‌رسانی به‌درستی مشخص نیست. بسیاری از تحقیقات نشان داده‌اند نخستین درمان در رابطه با NAFLD تغییر در سبک زندگی است که این موضوع دربرگیرنده تغییر در رژیم غذایی و شرکت در فعالیت‌های ورزشی است (۱۰). فعالیت ورزشی می‌تواند در کاهش استتاتوز کبدی و پیشگیری از پیشرفت سیروز کبدی و در بهبود مقاومت به انسولین و سلامت قلبی-عروقی که دلیل اصلی مرگ‌ومیر در این بیماران است، مؤثر باشد (۱۱). با وجود توصیه به شرکت در فعالیت‌های ورزشی برای بیماران مبتلا به NAFLD، توصیه‌های روشنی در خصوص اینکه چه نوع فعالیت ورزشی، با چه شدت و مدتی دارای بیشترین مزایاست، هنوز ارائه نشده است. در همین خصوص بیان شده تمرینات مقاومتی برای افراد مبتلا به NAFLD که دارای آمادگی قلبی-عروقی پایین‌تر یا اضافه وزن هستند و توانایی شرکت در تمرینات هوازی را ندارند، مناسب‌تر است (۱۲). ویژگی مهم تمرینات مقاومتی، افزایش حجم و توده عضلانی، کاهش توده چربی و بهبود در نیمرخ چربی است که در نهایت می‌تواند به بهبود ترکیب بدنی منجر شود. از جمله تأثیرات دیگر تمرینات مقاومتی می‌توان به افزایش اکسایش چربی‌ها، کنترل اشتها و کاهش انرژی دریافتی اشاره کرد (۱۳). همچنین نشان داده شده است تمرینات مقاومتی، محتوای چربی کبد را در شرایط NAFLD بهبود می‌بخشد (۱۴). به‌نظر می‌رسد تمرینات ورزشی به‌ویژه تمرینات مقاومتی می‌تواند به‌عنوان

پنجم و ششم ۷۵ درصد و هفته‌های هفتم و هشتم ۱۰۰ درصد از وزن کل) افزایش یافت. تمرینات سه تا پنج ست بین ۸ تا ۱۲ تکرار، با استراحت یک دقیقه بین تکرارها و استراحت دودقیقه‌ای بین ست‌ها، به مدت پنج روز در هفته انجام گرفت. هر جلسه ۴۰ تا ۵۰ دقیقه، با فاصله ۴۸ ساعت بین جلسات انجام گرفت. پس از رسیدن به بالای نردبان، به موش‌ها اجازه داده شد تا بازیافت کنند. این روش تا زمانی که موش‌ها سه نوبت تمرین را تمام کنند یا نتوانند طول کل نردبان را صعود کنند، تکرار شد (۱۸). طی این مدت، موش‌های گروه کنترل، هیچ نوع تمرینی را انجام نمی‌دادند.

روش‌های آزمایشگاهی: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) کشته شدند. بلافاصله پس از کشتن، قسمت تحتانی لوب راست بافت کبدی موش‌ها جدا شد و در داخل نیتروژن مایع، منجمد و تا زمان انجام مراحل آزمایشگاهی در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. از روش مقایسه‌ای سیکل آستانه به منظور سنجش تعداد کپی‌های ژن‌های هدف این پژوهش استفاده شد (۱۹). به منظور هموزن کردن بافت زیر انجام گرفت: ۱. بافت موردنظر از فریزر خارج شده و با استفاده از ترازوی دیجیتال با حساسیت ۰/۰۱ گرم وزن‌کشی شد؛ ۲. بافت داخل لوله آزمایش فالكون ۵ قرار داده شد و به نسبت هر ۵/۰ گرم بافت مقدار ۲۰۰ میکرولیتر از محلول لیزکننده تک‌فازی روی آن ریخته شد؛ ۳. برای حفظ پروتئین‌های بافت، آپروتینین به آن اضافه شد؛ ۴. با استفاده از هموزنایزر به مدت پنج دقیقه با سرعت ۸۰۰۰ دور در دقیقه هموزن شد؛ ۵. محلول به دست آمده به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد؛ ۶. محلول رویی توسط سمپلر به داخل میکروتیوب منتقل شده و

رسوب باقیمانده دور ریخته شد. به منظور ارزیابی بیان ژنی متغیرهای پژوهش از تکنیک واکنش زنجیره پلیمرز استفاده شد. بدین ترتیب که ابتدا از نمونه فریزشده، بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده، RNA جداسازی شد. کیفیت RNA استخراج شده با استفاده از دستگاه نانو دراپ (Thermo Scientific, USA) ارزیابی شد. واکنش Real time PCR برای همه نمونه‌ها با استفاده از کیت SYBR Green PCR Master Mix (شرکت Takara) و دستگاه ABI Applied Biosystems ساخت آمریکا، همراه با سه بار تکرار انجام گرفت. پس از پایان واکنش و تعیین خط آستانه، سیکل آستانه (Ct) هر نمونه به دست آمد و با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ، سطح بیان ژن نسبت به بیان ژن GAPDH به عنوان ژن خانه گردان، محاسبه شد. مقادیر اسیدهای صفراوی مستخرج از بافت کبد نیز با استفاده از روش UPLC-MS/MS) ارزیابی شد (۲۰). برای این منظور، بافت کبد پس از انجام سریع با استفاده از نیتروژن مایع، در دمای ۸۰- درجه نگهداری شد. به منظور اندازه‌گیری اسیدهای صفراوی کبدی و پروتئین KLB ابتدا قطعات ریز بافت کبد در لوله‌ای ریخته شد و پس از اضافه کردن بافر هموزنیزاسیون (فسفات سالین) با استفاده از دستگاه هموزنایزر هموزنیزه شد. محلول به دست آمده به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۶۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. مقادیر اسید صفراوی کبدی و KLB به ترتیب با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی Nanjing Jian-Cheng Bioengineering Co (ساخت چین) و zellbio (ساخت آلمان) ارزیابی شد (۲۱).

روش‌های آماری: به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون t مستقل و در سطح معناداری $P \leq 0/05$ استفاده شد. تمامی محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام گرفت.

جدول ۱. توالی پرایمرها

Gene	Forward primer (5'-3')	Reverse primer (5'-3')
FXR	5'-AGTTGGAAAGTTGGAGTG-3'	5'-GATTGTTGTATGGGGAGTA-3'
FGF15	5'-GAGGACCAAAACGAACGAAATT-3'	5'-ACGTCCTTGATGGCAATCG-3'
FGFR4	5'-GCAACTCCATCGGCCTTCTACCAG-3'	5'-AGAACCAGTGAGCCTGATACATACAG-3'
GAPDH	3'-CTA GGA GCC AGG GCA GTA ATC-5'	5'-GAT GGT GGGTAT GGG TCAGAA-3'

اجرای طرح پژوهش ارائه شده است.

نتایج

در جدول ۲ ویژگی وزن موش‌ها در مراحل مختلف

جدول ۲. نتایج ارزیابی وزن موش‌های گروه‌های کنترل و تمرین مقاومتی در مراحل مختلف

متغیر	گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون اول	پس‌آزمون دوم	p-value
وزن (گرم)	کنترل	۱۴۵/۸±۵/۸	۳۲۱/۲۱±۶/۷	۴۰۷/۳۴±۱/۲	۰/۰۰۰۱*
	تمرین مقاومتی	۱۴۱/۱۱±۶/۵	۳۱۵/۲۵±۳/۹	۳۸۰/۳۲±۰/۱	۰/۰۰۰۱*

* تفاوت معنادار در سطح $P \leq 0.05$

پس‌آزمون اول: پایان شش هفته رژیم غذایی پرچرب

پس‌آزمون دوم: پایان هشت هفته تمرینات مقاومتی

مقایسه درون‌گروهی میانگین وزن موش‌ها پس از شش هفته رژیم غذایی پرچرب و در پی آن هشت هفته تمرین مقاومتی در گروه‌های کنترل و تمرین مقاومتی، افزایش معناداری را نشان داد. در گروه کنترل وزن موش‌ها به‌طور میانگین از 321.6 ± 2.7 گرم در پایان شش هفته رژیم غذایی پرچرب به 407.1 ± 2.4 گرم در پایان هشت هفته تمرینات مقاومتی رسید ($P=0.0001$). در گروه تمرین مقاومتی نیز میانگین وزن موش‌ها از $315.3 \pm 2.5/9$ گرم در پایان شش هفته رژیم غذایی پرچرب به $380.0 \pm 3.2/1$ گرم در پایان هشت هفته تمرینات مقاومتی رسید ($P=0.0001$).

در جدول ۳ نتایج مربوط به مقایسه‌های درون‌گروهی و بین‌گروهی متغیرهای پروتئین BA و KLB در گروه‌های کنترل و تمرین مقاومتی ارائه شده است.

مقایسه بین‌گروهی متغیرهای BA و KLB در گروه‌های کنترل و تمرین مقاومتی در جدول ۳ ارائه شده است.

جدول ۳. مقایسه بین‌گروهی متغیرهای BA و KLB در گروه‌های کنترل و تمرین مقاومتی

متغیر	تمرین مقاومتی (n=8)			کنترل (n=8)		
	p-value	پس‌آزمون دوم	پس‌آزمون اول	P	پس‌آزمون دوم	پس‌آزمون اول
BA (mmol/100gBW)	-	34.0 ± 2.9	-	-	39.2 ± 2.7	-
KLB (ng/ml)	-	4.2 ± 0.5	-	-	3.6 ± 0.4	-

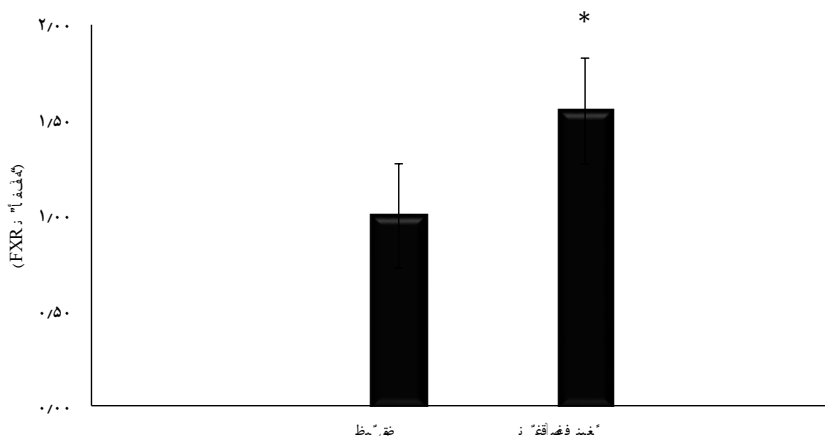
* تفاوت معنادار در سطح $P \leq 0.05$

پس‌آزمون اول: پایان شش هفته رژیم غذایی پرچرب

پس‌آزمون دوم: پایان هشت هفته تمرینات مقاومتی

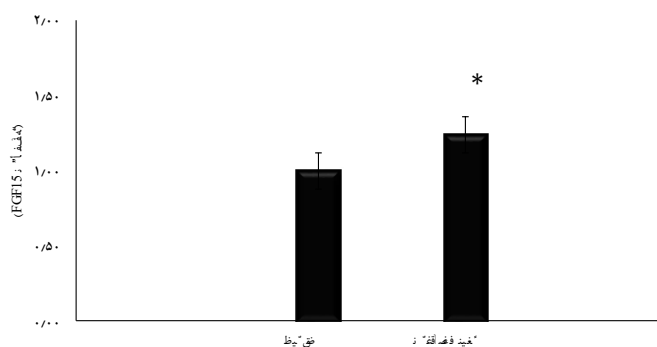
یافته‌های ارائه‌شده در جدول ۳ نشان می‌دهد بین گروه‌های کنترل و تمرین مقاومتی، در پی هشت هفته تمرین، تفاوت معناداری به لحاظ متغیرهای BA ($P=0.002$) و KLB ($P=0.02$) وجود دارد.

یافته‌های ارائه‌شده در جدول ۳ نشان می‌دهد بین گروه‌های کنترل و تمرین مقاومتی، در پی هشت هفته تمرین، تفاوت معناداری به لحاظ متغیرهای BA ($P=0.002$) و KLB ($P=0.02$) وجود دارد.



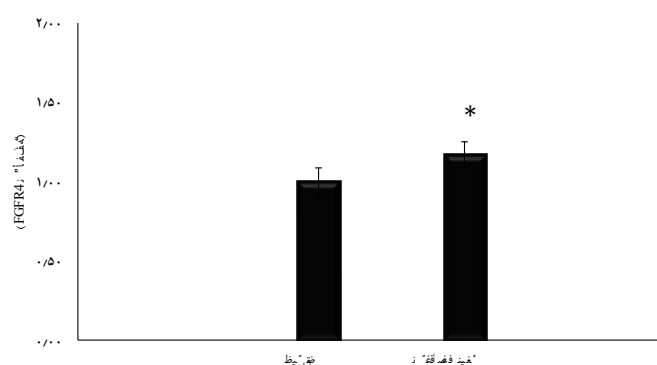
شکل ۱. سطوح نسبی بیان FXR در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل پس از مداخله تمرین (تغییرات به صورت نسبی، نسبت به گروه کنترل و بدون واحد است)

* تفاوت معنادار با گروه کنترل



شکل ۲. سطوح نسبی بیان FGF15 در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل پس از مداخله تمرین (تغییرات به صورت نسبی، نسبت به گروه کنترل و بدون واحد است)

* تفاوت معنادار با گروه کنترل



شکل ۳. سطوح نسبی بیان FGFR4 در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل پس از مداخله تمرین (تغییرات به صورت نسبی، نسبت به گروه کنترل و بدون واحد است)

* تفاوت معنادار با گروه کنترل

با درجه پایین و کبد چرب غیرالکلی منجر شود (۲۴)، (۲۵). در اولین تحقیقاتی که روی کبد چرب غیرالکلی انجام گرفت، لودویگ و همکاران (۱۹۸۰) دریافتند آسیب سلول‌های کبدی مشابه آنچه در کبد افراد با سابقه مصرف الکل مشاهده می‌شود، در گروهی از افراد که سابقه مصرف الکل نداشتند، دیده می‌شود. ۹۰ درصد این افراد چاق، ۲۵ درصد چربی خون بالا و ۲۵ درصد دیابت داشتند (۲۶). اگرچه پاتوزنز بیماری کبد چرب غیرالکلی هنوز به درستی شناخته نشده است، ولی مهم‌ترین عامل توسعه کبد چرب غیرالکلی، مقاومت به انسولین است. مقاومت به انسولین، تجزیه چربی از بافت چربی و در نتیجه اسیدهای چرب آزاد در گردش خون را افزایش می‌دهد. اسیدهای چرب آزاد بیش از حد در جریان خون از طریق تجمع درون مولکول‌های واسطه چربی مانند دی‌گلیسیرید و سرامیدها و از مسیر ورید باب به کبد وارد شده و در نهایت به تجمع چربی در کبد منجر می‌شوند (۲۷). تمرینات ورزشی مختلف و به‌ویژه تمرینات مقاومتی تأثیرات مثبتی را بر بهبود مقاومت به انسولین در گروه‌های مختلف از جمله

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش نشان داد در پی هشت هفته تمرینات مقاومتی با شدت متوسط، مقادیر BA در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل، کاهش معناداری یافت. این میزان کاهش نسبت به گروه کنترل، ۱۳/۳ درصد بیشتر بود. همچنین مقادیر KLB در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل ۲۹/۷ درصد افزایش یافت. در گروه تمرین بیان نسبی FXR، ۵۵ درصد، FGF15، ۲۴ درصد و FGFR4، ۱۷ درصد نسبت به گروه کنترل بیشتر بود. شواهد جدید نشان می‌دهند سوخت‌وساز اسید صفراوی ارتباط نزدیکی با NAFLD دارد (۲۲). اسیدهای صفراوی مولکول‌های مهم پیام‌رسانی هستند که در سوخت‌وساز گلیکولیپید و سوخت‌وساز انرژی شرکت کرده و التهاب را در گردش خون روده‌ای کبدی و اندام‌های محیطی تعدیل می‌کنند (۲۳). در همین زمینه برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند استفاده از رژیم غذایی پرچرب می‌تواند به از بین رفتن بخشی از باکتری‌های مفید روده و در نتیجه ایجاد شرایط التهاب

به‌نظر می‌رسد تا حدودی با اثرگذاری این تمرینات بر بافت چربی ارتباط داشته باشد (۳۲). در تحقیقاتی که به بررسی تأثیرات مداخله‌تمرین بر شاخص مقاومت به انسولین پرداخته‌اند، مشخص شده علاوه بر مؤلفه‌های سوخت‌وسازی یا هورمونی، عوامل دیگری مانند واریانت‌های ژنتیکی یا مسیرهای پیام‌رسانی وجود دارند که در فرایند سنتز این متغیرها اثرگذارند. این موضوع در خصوص سنتز اسیدهای صفراوی در آزمودنی‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نیز مطرح است. در پژوهش‌های متعدد، کاهش بیان FXR و یا عملکرد نامطلوب آن در شرایط کبد چرب غیرالکلی گزارش شده است (۳۳). برای نمونه مک‌گتیگان و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند بیان ژن‌های درگیر در مسیر پیام‌رسانی FXR در کبد موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی تغییر کرد (۳۴). نتایج تحقیق کوتی و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد رژیم غذایی پرچرب به افزایش تجمع کلسترول و تری‌گلیسیرید در کبد منجر می‌شود و در پی آن بیان ژن FXR کاهش می‌یابد. فعالیت‌های ورزشی با اثرگذاری بر افزایش بیان ژن‌های روده‌ای درگیر در بیوسنتز کلسترول به افزایش بیان FXR و سایر ژن‌های اثرگذار در مسیر کنترل بیوسنتز اسید صفراوی کبدی منجر می‌شود (۳۵). مسیر پیام‌رسانی FGF15 به FGFR و بتا کلوئو (KLB)، ترشح و جذب اسیدهای صفراوی را کنترل می‌کند؛ شواهد انکارناپذیر در این مورد نشان می‌دهد که نبود FGFR، FGF15 و بتا کلوئو به افزایش سنتز اسیدهای صفراوی منجر می‌شود (۲۰). همکار آخر بتا کلوئو یعنی FGFR4 فقط می‌تواند توسط FGF19 فعال شود (۱۴). FGFR4، گیرنده غالب بیان‌شده در کبد است. فعال‌سازی FGFR4 به‌واسطه FGF19 با تنظیم هومئوستاز اسیدهای صفراوی و مقادیر TG و کلسترول پلاسما مرتبط است. این موضوع تأثیرات FGF19 را از سایر اعضای خانواده عوامل رشد فیبروبلاست متمایز می‌کند. فرض بر این است که FGF19، ژن هدف گیرنده FXR است. افزایش سطوح اسیدهای صفراوی پس از صرف غذا سبب فعال شدن FXR در اپیتلیوم روده می‌شود که به نوبه خود به بیان و ترشح FGF19 منجر می‌شود. در ادامه، FGF19 به کبد پیام می‌دهد سنتز اسیدهای صفراوی را با مهار بیان کلسترول 7α -هیدروکسیلاز (آنزیم محدودکننده سنتز اسیدهای صفراوی از طریق فعال‌سازی FGFR4

آزمودنی‌های چاق یا تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب نشان داده‌اند. در همین زمینه یزدان‌پژوه و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند شش هفته تمرینات مقاومتی در موش‌هایی که در یک دوره رژیم غذایی پرچرب به مدت ده هفته شرکت داشتند، به بهبود مقاومت به انسولین در این آزمودنی‌ها انجامید (۲۸). هاشیدا و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند هر دو نوع تمرینات هوازی و مقاومتی بر بهبود وضعیت استئاتوز بیماران مبتلا به NAFLD مؤثرند. با این همه، تمرینات مقاومتی با مصرف انرژی کمتر نسبت به تمرینات هوازی بر بهبود شرایط NAFLD اثرگذار است. بنابراین تمرینات مقاومتی در افراد مبتلا به NAFLD که دارای آمادگی قلبی-عروقی ضعیف‌تری هستند، قابلیت اجرای مناسب‌تری دارند. داده‌های این تحقیق نشان‌دهنده ارتباط احتمالی بین تمرینات مقاومتی و سوخت‌وساز چربی در کبد است. محور عضله-کبد می‌تواند در روشن کردن پاتوژنز NAFLD و دستیابی به داروهای مؤثرتر در این زمینه اهمیت داشته باشد (۲۹). دی‌پیانو و همکاران (۲۰۱۲) نیز گزارش کردند تمرینات ترکیبی (هوازی و مقاومتی) در مقایسه با تمرینات هوازی به کاهش توده چربی بدن و بهبود نیمرخ چربی و آنزیم‌های کبدی در افراد مبتلا به NAFLD منجر شد (۳۰). فعالیت آنزیم‌های کبدی در شرایطی که یکپارچگی سلول‌های کبدی در اثر بیماری‌هایی مانند NAFLD دچار اختلال می‌شود، با افزایش همراه است. همچنین نقش فشار اکسایشی در آسیب کبدی تأیید شده است. یکی از محدودیت‌های این پژوهش عدم اندازه‌گیری این شاخص‌ها بود. رکتور و همکاران (۲۰۱۱) سازوکارهای مختلفی را در زمینه بهبود شرایط NAFLD در اثر انجام فعالیت‌های ورزشی گزارش کردند که از جمله می‌توان به بهبود حساسیت انسولین، کاهش توده چربی احشایی و محیطی و افزایش برداشت اسیدهای چرب آزاد توسط کبد اشاره کرد (۳۱). شایان ذکر است در این تحقیق شاخص حساسیت به انسولین ارزیابی نشده و یکی از محدودیت‌های این پژوهش است. تحقیق گارسیا-هرموسو و همکاران (۲۰۱۸)، کاهش مقادیر کلسترول تام و تری‌گلیسیرید را در پی تمرینات مقاومتی نشان داد. نکته شایان توجه دیگر، تأثیر تمرینات مقاومتی بر بهبود شرایط التهابی در بدن است. سازوکار بهبود شرایط التهابی در اثر این نوع تمرینات به‌درستی شناخته نشده است. با این همه،

منابع

1. Sun B, Karin M: Obesity, inflammation, and liver cancer. *Journal of hepatology*. 2012; 56(3):704-713.
2. Ucer AC, Sabban B, Benito-Martin A, Carrasco S, Joeken S, Ortiz A. Laser Therapy in Metabolic Syndrome-related Kidney Injury. *Photochemistry and photobiology*. 2013; 89(4):953-960
3. Norouzpour, M., Marandi, S. M., Ghanbarzadeh, M., Zare Mayavan, A. A. The effect of combined training on serum concentrations of inflammatory cytokines and factors associated with metabolic syndrome in elderly women with fatty liver. *Journal of Sport and Exercise Physiology*, 2022; 15(2): 64-75. [In Persian]
4. Zhou H, Hylemon PB. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids*. 2014; 86:62-8
5. Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. (2020). Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiol Rev*. 2020; 101(2):683-731.
6. Fadaeipour S, Babaei Z, Parsian H, Motevalizadeh Ardekani A, Nikbakhsh N. Comparison of the Serum Total Bile Acids and Cholesterol Levels in Breast Cancer Patients with Control Group. *J Babol Univ Med Sci*. 2016; 18 (8) :48-53.
7. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010; 51(2):679-89.
8. Kliewer SA, and Mangelsdorf DJ. Bile acids as hormones: the FXR-FGF15/19 Pathway. *Dig. Dis*. 2015; 33: 327-331.
9. Agrawal A, Parlee S, Perez-Tilve D, Li P, Pan J, Mroz PA, Kruse Hansen AM, Andersen B, Finan B, Kharitonov A, DiMarchi RD. Molecular elements in FGF19 and FGF21 defining KLB/FGFR activity and specificity. *Mol Metab*. 2018; 13:45-55.
10. Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(13): 3777-85.
11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American

کبدی) کاهش دهد. بنابراین، چرخه بازخورد منفی را در سنتز اسیدهای صفراوی تکمیل می‌کند (۵). در مجموع یافته‌های تحقیقات پیشین و یافته‌های تحقیق حاضر بر این موضوع تأکید دارند اگرچه کبد چرب غیرالکلی با پیامدهای منفی مانند مقاومت به انسولین و ایجاد شرایط التهابی در بافت کبد همراه است، با این همه، فعالیت‌های ورزشی به‌ویژه تمرینات مقاومتی می‌تواند علاوه بر ایجاد تغییرات مثبت بر عوامل سوخت‌وسازی و هورمونی درگیر در این موضوع، با ایجاد تغییراتی در بیان برخی ژن‌های درگیر در مسیر پیام‌رسانی سنتز اسیدهای صفراوی در کنترل و بهبود شرایط کبد چرب غیرالکلی تأثیرات مفیدی داشته باشد. با این حال شناخت سازوکارها و مسیرهای پیام‌رسانی دیگر، نیاز به انجام تحقیقات متعددی در این زمینه دارد.

بر اساس یافته‌های این تحقیق انجام هشت هفته تمرینات مقاومتی با شدت متوسط می‌تواند علاوه بر ایجاد تغییرات مثبت در عوامل سوخت‌وسازی و هورمونی، موجب بهبود بیان برخی ژن‌های روده‌ای درگیر در مسیر پیام‌رسانی سنتز اسید صفراوی کبدی مانند FXR، افزایش FGF15 همراه با افزایش KLB، افزایش بیان FGFR4 و در پی آن مهار سنتز اسید صفراوی کبدی شود. به‌طور مشخص مسیر FXR-FGFR4-KLB در کنترل سنتز اسیدهای صفراوی کبدی تحت تأثیر این نوع تمرینات قرار می‌گیرد و موجب بهبود شرایط کبد چرب غیرالکلی می‌شود.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری گروه علوم ورزشی دانشگاه آزاد واحد بجنورد است. بدین‌وسیله از همه عزیزانی که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند، سپاسگزاریم.

حامی / حامیان مالی

پژوهش حاضر بخشی از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی است که در دانشگاه آزاد واحد بجنورد تصویب شده و هیچ‌گونه حمایت مالی نداشته است.

مشارکت نویسندگان

نویسنده اول دانشجو، نویسنده دوم استاد راهنمای اول، نویسنده سوم استاد راهنمای دوم و نویسنده چهارم استاد مشاور پژوهش هستند.

تعارض منافع

در این مقاله بین نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد..

- Expression downstream effects, and possible drug targets. *Endocr Relat Cancer*. 2012; 19(4): R115-129.
21. Zhu QN, Xie HM, Zhang D, Liu J, Lu YF. Hepatic bile acids and bile acid-related gene expression in pregnant and lactating rats. *Peer J*. 2013; 1, e143.
 22. Chóvez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, and Staels B. "Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease," *Gastroenterology*, 2017. 152(7): 1679–1694.e3.
 23. Carbajo-Pescador S, Porras D, García-Mediavilla MV and et al. "Beneficial effects of exercise on gut microbiota functionality and barrier integrity, and gut-liver axis crosstalk in an in vivo model of early obesity and NAFLD," *Disease Models & Mechanisms*. 2019; 12(5): 1-46.
 24. Jamshidpour, A., Tadibi, V., Rezvani, N. Effect of 8 weeks Aerobic Training and Artichoke Distillate on Lipid Profile and Liver Enzymes in Women with Non-Alcoholic Fatty Liver. *Journal of Sport and Exercise Physiology*, 2022; 15(4): 11-18. [In Persian]
 25. Chen J, and Vitetta L. "Gut microbiota metabolites in NAFLD pathogenesis and therapeutic implications," *International Journal of Molecular Sciences*, 2020. vol. 21, no. 15, p. 5214.
 26. Ludwig J, Viggiano T. R., McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc*. 1980; 55 (7): 434-8.
 27. Papandreou D, Andreou E. Role of diet on non-alcoholic fatty liver disease: An updated narrative review. 2015 *World Journal of Hepatology*; 7 (3): 575–82.
 28. Yazdanpazhooh S, Banaeifar A, Arshadi S, Eizadi M. The effect of resistance training on PPAR γ expression in subcutaneous fat tissue of diabetic rats with high fat diet and STZ. *Razi J Med Sci*. 2019; 26(8):68-77.
 29. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, Takano Y, Ueno T, Koga H, George J, Shiba N, Torimura T. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017; 66(1):142-152.
 30. De Piano A, de Mello MT, Sanches PDL, da Silva PL, Campos RM, Carnier J, Corgosinho F, Foschini D, Masquio DL, Tock L, Oyama LM. Long-term effects of aerobic plus resistance training on the adipokines Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012; 55(6): 2005-2023.
 12. Whitsett M, VanWagner LB. Physical activity as a treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World Journal of Hepatology*. 2015; 7(16): 2041-52.
 13. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2012; 57(1):157-66.
 14. Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, Vaisman N, Webb M, Harari G, et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(15):4382-92.
 15. Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2006; 82(967): 315-322.
 16. Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2018; 20:1–9.
 17. Luo M, Yan J, Wu L, Wu J, Chen Z, Jiang J, Chen Z, He B. Probiotics Alleviated Nonalcoholic Fatty Liver Disease in High-Fat Diet-Fed Rats via Gut Microbiota/FXR/FGF15 Signaling Pathway. *J Immunol Res*. 2021; 2021:2264737.
 18. Thirupathi A, da Silva Pieri BL, Queiroz JAMP, Rodrigues MS, de Bem Silveira G, de Souza DR, Luciano TF, Silveira PCL, De Souza CT. Strength training and aerobic exercise alter mitochondrial parameters in brown adipose tissue and equally reduce body adiposity in aged rats. *J Physiol Biochem*. 2019; 75(1):101-108.
 19. Mirghani SJ, Peeri M, Yaghoobpour Yekani O, Zamani M, Feizollahi F, Nikbin S, Derakhshideh A, Mousavi N, Khojasteh Z, Nasrollahi Z, Khorasani E, Ghodousi Johari E, Afshar T, Azarbayjani MA. Role or Synergistic Interaction of Adenosine and Vitamin D3 Alongside High-Intensity Interval Training and Isocaloric Moderate Intensity Training on Metabolic Parameters: Protocol for an Experimental Study. *JMIR Research Protocols*. 2019; 8(1): e10753.
 20. Tenhagen M, van Diest PJ, Ivanova IA, vander Wall E, vander Groep P. Fibroblast growth factor receptors in breast cancer:

- ease: the bile Acid-activated farnesoid x receptor as an emerging treatment target. *Journal of Lipids*. 2012;934396.
34. McGettigan BM, McMahan RH, Luo Y, Wang XX, Orlicky DJ, Porsche C, Levi M, Rosen HR. Sevelamer improves Steatohepatitis, inhibits liver and intestinal farnesoid X receptor (Fxr), and reverses innate immune dysregulation in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Biological Chemistry*. 2016; 291:23058–23067.
35. Сфтй, I., Ngo Sock, E.T., Лйvy, Й. et al. An atherogenic diet decreases liver FXR gene expression and causes severe hepatic steatosis and hepatic cholesterol accumulation: effect of endurance training. *Eur J Nutr*. 2013;52, 1523–1532.
- and neuropeptides in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2012; 24(11): 1313-1324.
31. Rector RS, Thyfault JP. Does physical inactivity cause nonalcoholic fatty liver disease? *Journal of Applied Physiology*, 2011; 111(6): 1828-1835.
32. Гарсна-Hermoso A, Ramнrez-Vйlez R, Ramнrez-Campillo R, Peterson MD, Мартнnez-Vizсанно V. Concurrent aerobic plus resistance exercise versus aerobic exercise alone to improve health outcomes in paediatric obesity: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*. 2018; 52(3):161-6.
33. Fuchs M. Non-alcoholic Fatty liver dis-