



## تأثیر هشت هفته تمرین هوازی - مقاومتی بر بیان ژن $LXR$ و سطح سرمی $TNF\alpha$ در بیماران CABG

فهیمة پرهیزی<sup>۱</sup>، امیر رشید لمیر<sup>۲\*</sup>، رامبد خواجه‌ای<sup>۱</sup>، محمدرضا رمضانپور<sup>۳</sup>، محسن وظیفه دوست<sup>۴</sup>

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

۲- گروه بیوشیمی و متابولیسم ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، ایران

۳- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

۴- گروه علوم و صنایع غذایی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

\*مسئول مکاتبات: rashidlamir@um.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۹/۱۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۵/۰۴

### چکیده

بیماری‌های قلبی عروقی به عنوان یکی از اصلی‌ترین علت‌های مرگ و میر در دنیا شناخته شده‌اند. بر اساس اعلام انجمن قلب آمریکا، گسترش بیماری‌های قلبی عروقی زمینه‌ی التهابی دارد و التهاب عمومی، نقش محوری در ایجاد آتروسکلروز دارد. هدف از این پژوهش بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی - مقاومتی بر بیان ژن  $LXR$  و سطح سرمی  $TNF\alpha$  در بیماران CABG بود. ۲۴ نفر از مردانی که تحت عمل جراحی بای پس قرار گرفته بودند به طور داوطلبانه انتخاب و به صورت تصادفی به دو گروه تجربی (۱۲ نفر) و کنترل (۱۲ نفر) تقسیم شدند. گروه تجربی به مدت هشت هفته تمرینات مقاومتی - هوازی را انجام دادند (۳ جلسه در هفته) و گروه کنترل در این مدت بدون تمرین بودند. نمونه‌گیری خونی ۴۸ ساعت قبل از شروع اولین جلسه تمرینی و همچنین ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در حالی که همه آزمودنی‌ها ناشتا بودند به عمل آمد. برای تحلیل داده‌ها از آزمون آماری تی - استودنت مستقل و همبسته و آزمون شاپیروویلیک جهت نرمال کردن داده‌ها در سطح معنی داری ۰/۰۵ استفاده شد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد گروه تمرین در نتیجه‌ی هشت هفته تمرینات مقاومتی - هوازی افزایش معنی داری را در بیان  $MRNA$  ژن  $LXR$  و کاهش در سطح سرمی  $TNF\alpha$  در مقایسه با گروه کنترل تجربه کردند. همین تغییرات نیز به صورت درون گروهی در گروه تمرین به صورت پیش آزمون و پس آزمون دیده شد. یافته‌های این پژوهش نشان داد که هشت هفته برنامه تمرینی ترکیبی هوازی - مقاومتی به صورت منظم می‌تواند باعث افزایش بیان ژن  $LXR$  و کاهش سطح سرمی  $TNF\alpha$  در بیماران CABG شود.

کلمات کلیدی: تمرین هوازی - مقاومتی، بازتوانی قلبی،  $LXR$ ،  $TNF\alpha$ .

### مقدمه

پاتوژنز بیماری‌های قلبی دارد. علاوه بر این، یک رابطه معکوس خطی بین فعالیت بدنی و خطرات مرگ و میر نیز گزارش شده است. با این حال، اثرات

سبک زندگی بی‌تحرک یک عامل خطر و پیش‌بینی کننده قوی برای بیماری‌های مزمن و مرگ زودرس است و ثابت شده است که التهاب نقش بسزایی در



ترشح می‌کند که می‌توانند ترومبوز، التهاب و تونوس عروقی را تنظیم نمایند (۳۰، ۳۱).

یکی از این جنبه‌ها، نقش عوامل التهابی و سایتوکاین-ها از جمله TNF- $\alpha$  در گسترش آترواسکلروز و بروز سندرم حاد کرونری است. فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) نیز یک فاکتور پیش‌التهابی است که در التهاب موضعی و سیستمیک نقش دارد و از اولین مراحل پیشرفت آترواسکلروز تا انسداد کامل رگ شرکت دارد. از طرفی TNF- $\alpha$  اولین سایتوکاین تولید شده توسط آبشار التهابی است و از طریق افزایش بیان ملکول‌های چسبنده، باعث پیشرفت آترواسکلروز می‌شود (۶).

در مجموع افزایش بالاتر از حد این سایتوکاین منجر به التهاب خفیف و مزمن می‌شود و می‌تواند در تکثیر سلولی، تشکیل لخته خونی و متابولیسم چربی نقش داشته باشد (۴۰). از طرف دیگر، گیرنده X کبدی (آلفا و بتا)، که جزو عوامل رونویسی فعال شونده لیگاندی هستند، بطور هماهنگ بیان ژن‌های درگیر در چندین عملکرد سلولی را تنظیم کرده، اما اغلب به طور مشخصی، هموستاز کلسترول از جمله انتقال، تجزیه و جذب کلسترول را تنظیم می‌نمایند (۲۱، ۲۲، ۲۳، ۲۴، ۲۵).

مطالعات اخیر با استفاده از مدل‌های حیوانی، به طور مستقیم نقش مسیر سیگنالینگ LXR را در فرآیند ایجاد آترواسکلروز مورد توجه قرار داده‌اند، به طوری که براساس برخی مطالعات علمی، فعالیت LXR در ماکروفاژها، برآوردکننده آمادگی ابتلا به آترواسکلروز است (۳۴). زمانی که درمان‌های طبی برای بیماران ایسکمیک کارساز نباشد از درمان‌های تهاجمی مانند عمل جراحی بای پس عروق کرونری قلب (CABG) برای ادامه زندگی و سلامت این بیماران استفاده می‌شود. عمل جراحی بای پس عروق کرونری قلب باعث ایجاد مشکلات روحی-روانی و

مطلوب برنامه‌های ورزشی سازمان‌یافته در قالب برنامه‌های بازتوانی قلبی در کاهش بیماری‌های قلبی عروقی هنوز تحت بررسی است (۳۸).

این بیماری‌ها به عنوان یکی از اصلی‌ترین علت‌های مرگ و میر در دنیا و به خصوص در کشورهای با درآمد بالا شناخته شده‌اند به طوری که در اروپا، بیماری عروق کرونر ۲۰ درصد موارد مرگ را تخمین می‌زند (۱۸). در ایران نیز مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی در فاصله سال‌های ۱۳۸۵ - ۱۳۶۸ از ۲۷ درصد به ۳۷ درصد رسیده است (۱).

بر اساس اعلام انجمن قلب آمریکا، گسترش بیماری‌های قلبی عروقی زمینه‌ی التهابی دارد و التهاب عمومی، نقش محوری در ایجاد آترواسکلروز دارد. آترواسکلروز به عنوان شایع‌ترین علت ایسکمی میوکارد، همچنان علت قابل توجه مرگ‌ومیر و ناتوانی در جوامع پیشرفته باقی مانده است (۳۷). این وضعیت موجب شده است تا درمان‌هایی چون آنژیوپلاستی و جراحی بای پس عروق کرونری روز به روز در کشور در حال افزایش باشد (۱۸).

در آترواسکلروز، شریان‌های بزرگ و کوچک به دلیل ورود لیپیدهای با چگالی پایین (LDL) ضخیم‌تر شده و دچار التهاب می‌شوند (۳۱).

با توجه به شیوع روزافزون آترواسکلروز در جامعه و اثرات مخرب و ناتوان‌کننده بیماری عروق کرونر و به خصوص انفارکتوس میوکارد مطالعات در جهت یافتن راه‌های درمانی بهتر و موثرتر در جنبه‌های مختلف در جریان است.

در فرایند ایجاد آترواسکلروز عوامل عروقی، بیوشیمیایی و فیزیکی دخالت دارند و نمی‌توان یک عامل مشخص را برای آن در نظر گرفت چرا که عوامل مختلف با یکدیگر درگیر می‌شوند. اندوتلیوم به عنوان یک مانع با خاصیت نفوذپذیری انتخابی میان خون و بافت‌ها عمل می‌کند و مولکول‌های تنظیمی



TNF- $\alpha$  و CRP مشاهده نمودند (۳). بنابراین در حال حاضر بهترین نوع برنامه تمرینی فعالیت ورزشی در جهت بهبود حداکثری ظرفیت عملکردی، قدرت عضلانی و کاهش توده چربی بدن و فاکتورهای التهابی بیماران قلبی پس از عمل جراحی بای پس شریان کرونر نامشخص است و معلوم نیست آیا اضافه کردن تمرین مقاومتی به تمرین هوازی موجب بهبود بیشتر این متغیرها در بیماران پس از جراحی بای پس عروق کرونر می‌شود یا خیر؟ لذا، با توجه به محدود اطلاعات موجود در این زمینه لزوم اجرای مطالعات کنترل شده بیشتر که به بررسی و ارائه یک برنامه تمرین بازتوانی قلبی بهتر و مفیدتر بپردازد بیش از پیش احساس می‌شود. با توجه به اینکه انجام برنامه‌های بازتوانی و ورزش به تنهایی می‌تواند باعث بهبود توانایی‌های جسمی بیماران شود و از طرفی با توجه به نقش ورزش در کنترل متابولیسم چربی و فرآیند انتقال معکوس کلسترول که از اجزای ضروری و با اهمیت اصلاح شاخص‌های خطرناک بیماران قلبی-عروقی است (۱).

بررسی شاخص‌های اصلی درگیر در کنترل این فرآیند، متعاقب برنامه‌های ورزشی و بازتوانی در بیماران تحت عمل پیوند بای پس شریان کرونر ضروری به نظر می‌رسد و در این راستا تغییرات ژن‌های خانواده‌ی انتقال‌دهنده‌های کلسترول و گیرنده‌ها هسته‌ای فعال کننده آن‌ها کمتر مورد توجه قرار گرفته است. لذا این پژوهش در پی یافتن پاسخ به این سوال است که آیا انجام تمرین بازتوانی می‌تواند باعث کاهش TNF $\alpha$  و تغییرات مثبت در بیان ژن LXR می‌شود یا خیر؟

#### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع نیمه تجربی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون می‌باشد که در بیمارستان جوادالائمه مشهد

جسمی در این بیماران می‌شود که ممکن است منجر به تاخیر در بازگشت به زندگی روزمره در آنها شود. استفاده از برنامه‌های بازتوانی قلبی عروقی پس از CABG به بیماران کمک می‌کند تا زودتر به زندگی روزمره خود بازگردند و همچنین می‌تواند منجر به کاهش ریسک فاکتورهای قلبی و جلوگیری از عود مجدد بیماری در آنها شود (۱۳).

یکی از عواملی که باعث تغییرات سایتوکین‌ها و فعال شدن گیرنده‌های ایکس کبدی می‌شود فعالیت ورزشی در قالب برنامه‌های بازتوانی قلبی عروقی می‌باشد که در بیماران تحت عمل پیوند بای پس شریان کرونر ضروری به نظر می‌رسد و در این راستا تغییرات ژن‌های خانواده‌ی انتقال‌دهنده‌های کلسترول و گیرنده‌های هسته‌ای فعال کننده آن‌ها کمتر مورد توجه قرار گرفته است. در ارتباط با پاسخ سایتوکاین‌ها به انواع فعالیت‌های ورزشی (مقاومتی و استقامتی)، یافته‌های متضاد و متناقضی وجود دارد. یافته‌های متضاد و متناقضی وجود دارد. برای مثال، اسکات و همکاران (۲۰۱۱) تأثیر سه نوع شدت فعالیت هوازی بر پاسخ طی فعالیت در شدت‌های TNF- $\alpha$  سایتوکاین‌ها در مردان سالم را بررسی کردند. نتایج نشان داد که در پایان IL-۲ مختلف، افزایش کمی داشته است و شدت فعالیت بر روی آن تأثیر ندارد. با وجود این، فعالیت در شدت ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، بیشترین افزایش را نشان داد (۲۹).

همچنین، یوچیدا و همکاران (۲۰۰۹) تأثیر شدت‌های مختلف فعالیت مقاومتی در حرکت پرس سینه را بر TNF- $\alpha$  و IL-6 را بررسی کردند و دریافتند که میزان TNF- $\alpha$  و IL-6 در هیچ کدام از شدت‌ها تغییر معناداری نداشته است (۳۵).

از طرفی بکی و همکاران (۲۰۱۰)، با بررسی تأثیر بازتوانی قلبی بر عوامل التهابی در زنان با بیماری‌های کرونر قلب کاهش معنی داری را در سطح سرمی



در پائیز ۱۳۹۸ انجام شد. نمونه آماری از میان جامعه آماری و با توجه به شرایط ورود به تحقیق به صورت داوطلبانه انتخاب شدند. در این میان ۲۴ نفر از مردان که تحت عمل جراحی بای پس قرار گرفته بودند، با محدوده سنی ۶۰-۵۰ سال و با شیوه نمونه گیری در دسترس انتخاب و به دو گروه تجربی (تعداد ۱۲ نفر) و گروه کنترل (تعداد ۱۲ نفر) تقسیم شدند. مشخصات آزمودنی‌ها در جدول شماره (۱) آمده است.

تمرینات در فاز ۳ بازتوانی انجام و بیماران برای اولین بار تمرینات ورزشی را در این فاز انجام دادند. به این ترتیب که پس از ارزیابی‌های بالینی اولیه و بررسی شدت و میزان بیماری قلبی توسط پزشک متخصص، افرادی که قبلاً عمل بای پس کرونر انجام داده بودند و از لحاظ قوای جسمانی آمادگی نسبی برای انجام تمرینات را داشتند به صورت داوطلبانه و با شرایطی در پژوهش وارد شدند که عبارتند از:

- ۱- نداشتن فشار خون سیستولیک بیشتر از ۱۶۰ میلی-متر جیوه و دیاستولیک بالاتر از ۱۰۰ میلی-متر جیوه.
  - ۲- عدم ابتلا به بیماری‌های حاد و پیشرفته که مانع انجام تمرینات در نظر گرفته شده در این تحقیق بشوند.
  - ۳- حداقل یک ماه از زمان عمل آنها گذشته باشد. ظرفیت عملکردی آنها کمتر از ۵ مت (هر مت بیانگر مصرف ۳/۵ میلی‌لیتر اکسیژن به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در دقیقه است که بر اساس آزمون تعدیل شده بروس برآورد شد) نباشد (۹، ۱۰).
- ابتدا از کلیه شرکت‌کنندگان پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی به میزان ۱۰ سی‌سی از ورید بازویی نمونه‌گیری خونی به عمل آمد و در لوله‌های آزمایشی با ماده ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری و جداسازی لنفوسیت‌ها در این مرحله با فایکول انجام شد. پس از تخلیص mRNA، سنتز cDNA، با ۲۰۰ نانوگرم mRNA و با استفاده از پرایمر اولیگو (dT) و کیت

(Fermentas GmbH)، ساخت کشور آلمان انجام شد. برای بررسی بیان نسبی ژن LXR از روش PCR و جهت اندازه‌گیری سطح TNF $\alpha$  از روش الیزا با کیت مخصوص، پس از اینکه سرم خون بیماران با ماده EDTA ترکیب و به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ با سرعت ۲۰۰۰ - ۳۰۰۰ بار در دقیقه انجام شد، استفاده گردید (۱۱). توالی پرایمرهای LXR (۱۲) و بتا اکتین (۲۶) در جدول ۲ آمده است.

واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراس با دستگاه (C1000 Touch™ Thermal Cycler) و در پلیت‌های ۹۶ چاهکی انجام شد. برنامه‌ی زمانی-گرمایی مراحل PCR در جدول ۳ اشاره شده است. در این پژوهش تمرینات استقامتی و مقاومتی به طور همزمان انجام شد. به طوری که بیماران در یک دوره ۲۴ جلسه‌ای، تمرینات ورزشی را به صورت سه روز در هفته انجام دادند. هر جلسه بازتوانی قلبی، با توجه به ارزیابی‌ها (وضعیت قلبی ریوی، تست تحمل ورزش و...) به مدت یک الی یک ساعت و نیم انجام شد. ورزش‌ها با شدت متوسط آغاز شدند. به این ترتیب که علاوه بر میزان خستگی و بروز علائم قلبی، ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره برای بیماران در نظر گرفته شد و در انتهای جلسات شدت فعالیت ورزشی به ۸۰ درصد ضربات قلب ذخیره رسید. برنامه درمانی هوازی عبارت بود از: راه رفتن روی تردمیل (۲۰ تا ۳۰ دقیقه)، رکاب زدن دوچرخه ثابت (۱۰ تا ۱۲ دقیقه)، استفاده از ارگومتر دستی (۱۰ دقیقه) (۱۵).

برنامه درمانی مقاومتی با ۸ تکرار در جلسات اولیه و افزایش تعداد تکرار حرکات تا ۱۵ تکرار در جلسات بعدی در ۲ ست انجام گردید. حرکات شامل:

- ۱) اسکات، (۲) فلکشن شانه، (۳) فلکشن هیپ، (۴) آبداکشن شانه، (۵) آبداکشن هیپ، (۶) فلکشن آرنج (۷) پلانتر فلکشن مچ پا و (۸) دورسی فلکشن مچ پا بود.
- ابتدا تمرینات مقاومتی با استفاده از وزن اندام آزمودنی



بودن داده‌ها تعیین و پس از مشخص شدن نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون تی همبسته برای مشخص نمودن تاثیر تمرین بر متغیرهای وابسته در گروه تمرین و از آزمون تی مستقل برای مقایسه تاثیر تمرین بر متغیرهای وابسته بین گروه کنترل و تجربی انجام شد. از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها در سطح معنی‌داری معادل  $p \leq 0/05$  استفاده شد.

ها و سپس با استفاده از تراباند زرد و بعد از آن تراباند صورتی انجام شد. همه افراد این گروه تمرینات فوق را طی هر جلسه درمانی انجام و در هر جلسه درمانی، برای گرم کردن در ابتدا و سرد کردن تدریجی در انتهای برنامه ورزشی، از تمرینات کششی استفاده کردند (۲۴). پس از اتمام جلسات بازتوانی و آماده شدن تست های خونی جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا مقادیر میانگین و انحراف معیار داده‌ها تعیین شد. سپس با استفاده از آزمون شاپیروویلیک میزان نرمال

جدول ۱- مشخصات آزمودنی‌ها

شاخص/گروه	کنترل	تمرین
سن (سال)	۵۶/۱	۵۴/۵
وزن (کیلوگرم)	۷۶/۱	۷۴/۷
قد (سانتی متر)	۱/۷۳	۱/۷۳
BMI (کیلوگرم/مترمربع)	۲۵/۲	۲۴/۹

جدول ۲- توالی پرایمرها

نام ژن	نوع	توالی پرایمرها
LXR	رفت	GGA-GGT-ACA-ACC-CTG-GGA-GT
	برگشت	AGC-AAT-GAG-CAA-GGC-AAA-CT
B-Actin	رفت	CCT-ATG-TTC-TCA-GCA-GCT-TC
	برگشت	GAA-TTT-CCT-GGC-TGT-CCC-TG

جدول ۳- برنامه زمانی گرمایی Real – Time PCR

گام ها	زمان	دما
مرحله فعالیت آغازی PCR	۵ دقیقه	۹۵ درجه سانتی‌گراد
چرخه های گامه دوم		
واسرشت	۱۰ ثانیه	۹۵ درجه سانتی‌گراد
۴۵ چرخه / ترکیب اتصال و طویل شدن	۳۰ ثانیه	۶۰ درجه سانتی‌گراد
منحنی ذوب	۶/۵ دقیقه	۵۵ تا ۹۵ درجه سانتی‌گراد



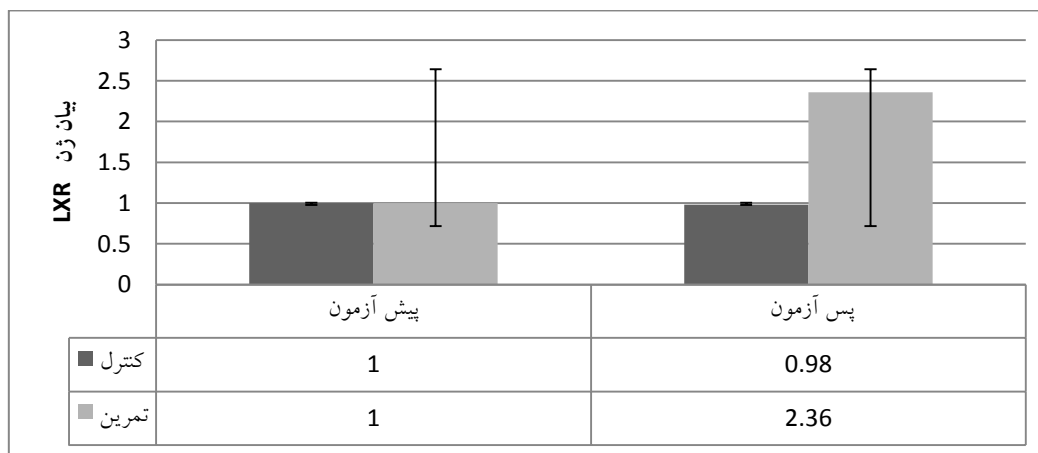
## نتایج

تغییرات معناداری در گروه کنترل مشاهده نشد. علاوه بر این نتایج بین گروهی نشان داد بین مقادیر TNF $\alpha$  و بیان ژن LXR در دو گروه اختلاف معناداری وجود دارد ( $p \leq 0/05$ ).

با توجه به جدول ۴ و نمودار ۱ نتایج درون گروهی نشان داد پس از هشت هفته تمرین ترکیبی مقادیر وزن، شاخص توده بدنی و TNF $\alpha$  کاهش و بیان ژن LXR افزایش معناداری نسبت به پیش آزمون یافته است ( $p \leq 0/05$ ). از طرفی در هیچ یک از متغیرها

جدول ۴- تغییرات وزن و BMI و تغییرات سطح پلاسمایی TNF $\alpha$  در گروه کنترل و تجربی

متغیر	گروه کنترل		گروه تمرین		تغییرات درون گروهی	تغییرات بین گروهی
	انحراف استاندارد $\pm$ میانگین	پیش آزمون	انحراف استاندارد $\pm$ میانگین	پس آزمون		
وزن (کیلوگرم)	۷۵/۶ $\pm$ ۴/۸	۷۶/۱۶ $\pm$ ۵/۲	۷۴/۱ $\pm$ ۷/۶	۷۳/۴۸ $\pm$ ۶/۴	۰/۱	۰/۵۶
BMI (کیلوگرم/مترمربع)	۲۵/۱ $\pm$ ۱/۲۷	۲۵/۲ $\pm$ ۱/۳۴	۲۴/۹۴ $\pm$ ۱/۸۰	۲۴/۵۲ $\pm$ ۱/۸۰	۰/۱	۰/۶۰
TNF $\alpha$ (نانوگرم بر میلی لیتر)	۳/۶۰ $\pm$ ۰/۹۶	۳/۳۰ $\pm$ ۰/۹۹	۳/۰۸ $\pm$ ۰/۷۰	۲/۳۶ $\pm$ ۰/۶۶	۰/۲	۰/۰۰۰



نمودار ۱- تغییرات بیان نسبی ژن LXR در گروه‌های تحقیق

## بحث

به مدات هشت هفته بعد از CABG باعث افزایش بیان ژن LXR در مونوسیت‌ها می‌شود. در سال‌های اخیر، LXRها عوامل کلیدی و تنظیم کننده‌های مهم رونویسی متابولیسم کربوهیدرات‌ها و لیپیدها و نیز پاسخ‌های ایمنی و التهابی شناخته شده‌اند و توازن

در پژوهش حاضر به بررسی هشت هفته برنامه بازتوانی قلبی در قالب تمرینات ترکیبی مقاومتی-هوازی بر بیان ژن LXR و سطح پلاسمایی TNF $\alpha$  در بیماران CABG پرداخته شد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که انجام تمرینات ترکیبی مقاومتی و هوازی



بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 متعاقب کاهش بیان ژن LXR پس از تمرینات استقامتی نتیجه کاهش نیاز به خروج کلسترول به درون روده است که احتمالاً به علت کاهش جذب کلسترول است (۲۰). در راستای نتایج پژوهش حاضر بوتچرلاورنت و همکاران (۲۰۰۸)، به بررسی هشت هفته تمرین با شدت کم بر روی ژن Ix $\alpha$  لکوسیت و PPAR پرداختند که نتایج حاکی از افزایش بیان این ژن در نتیجه تمرین بود. آنها پیشنهاد کردند که فعال کردن لیگاند PPAR منجر به فعال‌سازی اولیه LXR می‌شود و سرانجام LXR با افزایش بیان ژن انتقال دهنده‌های ABCA1 منجر به فعال‌سازی انتقال معکوس کلسترول و در نتیجه کاهش فرآیند ایجاد آترواسکلروز می‌شود (۴).

در پژوهش کته و همکاران (۲۰۱۲) که به بررسی تأثیر رژیم غذایی آتروژنیک بر بیان ژن LXR تحت ورزش استقامتی پرداختند، گزارش کردند بیان ژن LXR تحت تأثیر تمرین استقامتی قرار نگرفت (۷) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی ندارد. این تفاوت می‌تواند به دلیل تأثیر رژیم غذایی آتروژنیک و یا تفاوت در نوع تمرین و یا مدت زمان آن و همچنین تفاوت در نوع آزمودنی‌ها باشد. LXR بیان ژن‌های متعدد درگیر در واکنش‌های التهابی، مثل بعضی از سیتوکین‌ها، iNOS، سیکلوآکسیژناز ۲ و ماتریکس متالوپروتینازها و کموکین‌های گوناگون را در پاسخ به تحریکات TNF- $\alpha$ ، IL-1، و LPS مهار می‌کند (۳۳). همچنین در پژوهش حاضر، تأثیر بازتوانی قلبی در قالب تمرینات ترکیبی مقاومتی-هوایی بر روی سطح سرمی TNF- $\alpha$  بیماران تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر نیز مورد بررسی قرار گرفت، نتایج نشان داد که هشت هفته برنامه بازتوانی قلبی منجر به کاهش معنی‌دار در سطح سرمی TNF- $\alpha$  شد. شواهد بسیاری نشان داده است که سایتوکاین‌های التهابی نقش کلیدی در

انرژی بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهند. گیرنده‌های کبدی ایکس به عنوان حس‌گرهای استروئیدی (کلسترولی) عمل می‌کنند به طوری که از طریق تحریک انتقال معکوس کلسترول و فعال شدن برگشت اسیدهای صفراوی در کبد از اضافه بار کلسترول سلولی جلوگیری می‌کنند. این نتایج منجر به شناخت آگونیست‌های LXR به عنوان یک عامل ضد بیماری تصلب شرایین در موش‌های آترواسکروزیس شد (۱۴). در سال‌های اخیر اثرات ضد التهابی LXR در مطالعات زیادی مورد بررسی قرار گرفته است (۲۸). یکی از مهم‌ترین محورهایی که می‌تواند در باره LXR مورد پژوهش قرار گیرد، تأثیر عوامل موثر غیر دارویی مانند فعالیت ورزشی بر افزایش بیان این ژن می‌باشد که متأسفانه کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است و بیشتر پژوهش‌ها به بررسی تأثیر تمرینات هوایی و کمتر به بررسی تأثیر تمرینات ترکیبی هوایی و مقاومتی پرداخته‌اند. به طوری که در مطالعه‌ای که خواجه‌ای و همکاران (۲۰۱۸) تأثیر فعالیت ورزشی هوایی بر روی مردان میان‌سالی که CABG را مورد پژوهش قرار دادند، نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی منجر به تحریک افزایش ژن LXR در مونوسیت‌های خون افراد می‌شود که نتایج آن با نتایج پژوهش حاضر همخوانی دارد (۱۵). از طرفی اغلب مطالعاتی که به بررسی تأثیر فعالیت بدنی بر بیان ژن LXR پرداخته است بر روی حیوانات انجام شده است.

در همین راستا، Ngosock و همکاران در سال ۲۰۱۴ به تمرین موش‌های ماده نژاد Sprague-Dawley روی تردمیل به مدت هشت هفته (پنج روز در هفته) پرداختند که موجب کاهش بیان ژن‌های LXR و مولکول‌های پایین دست آن (ABCG5 و ABCG8) شد. آنها نتیجه گرفتند که تمرینات استقامتی منجر به حفظ هوموستاز کلسترول و اسید صفراوی در روده می‌شود. البته آنها اظهار نمودند که چنین کاهشی در



داشتند سطح سرمی TNF- $\alpha$  در آنها نیز بالاتر بود (۵). نتایج به دست آمده از این دو مطالعه با نتایج پژوهش حاضر مغایرت داشت که دلیل آن می تواند تفاوت در تعداد نمونه‌ها، نوع برنامه تمرینی و مدت زمان انجام تمرینات باشد. مطالعه دیگری گزارش کرد تمرین ایروبی با ۵۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی ۵ بار در هفته به مدت ۵۵ دقیقه از تغییرات بطن‌ها در موش‌های صحرایی با نارسایی مزمن قلبی جلوگیری کرد و IL-10 را افزایش و مقادیر پلاسمایی TNF و IL-6 را کاهش داد. همچنین، باعث بهبود نسبت TNF-a/ IL10 در گروه‌های تمرین دیده نسبت به گروه کنترل شد (۷).

همچنین در مطالعه زمانپور و همکاران که به بررسی تأثیر یک دوره تمرین سرعتی-هوازی و هوازی-قدرتی بر برخی مارکرهای التهابی پرداختند. نتایج تفاوت معنی‌داری در سطح پلاسمایی مارکرهای التهابی از جمله TNF- $\alpha$ ، IL6 و CRP بین دو گروه تمرینی را نشان نداد (۳۹) که نتایج به دست آمده از این مطالعه همسو با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. با توجه به آثار سودمند این انتقال‌دهنده‌ها روی هموستاز کلسترول، باعث می‌شود آن‌ها برای هدف‌های درمانی جهت پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی اترواسکلروتیکی اهمیت یابند. اهمیت LXRها در متابولیسم چربی و کلسترول بیان کننده این است که فعال شدن این گیرنده‌ها باعث کاهش در روند افزایش چربی خون و بروز بیماری اترواسکلروز می‌شود. از طرفی افرادی که میزان بالایی از TNF $\alpha$ ، CRP و IL-6 را دارند احتمال مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در آنان مستقل از سن، جنس، شاخص توده بدنی و سابقه بیماری، بالاتر است. یکی از عواملی که باعث تغییرات سایتوکین‌ها و فعال شدن گیرنده‌های ایکس کبدی می‌شود فعالیت ورزشی است. بنابراین پیشنهاد می‌شود که برای بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی

پاتورژن بیماری‌های قلبی و دیگر بیماری‌های مزمن بازی می‌کند اما، تعیین این که این سایتوکین‌ها علت یا نتیجه این اختلالات هستند، دشوار است (۲۳). با وجود این، می‌توان گفت یکی از علت‌های اصلی این اختلالات، تجمع چربی در حفره‌های احشایی، کبد و عضلات اسکلتی است (۲۲) که باعث تشدید جریان سیستماتیک و فعال کردن شبکه‌ای از مسیرهای التهابی می‌شود که در نهایت باعث مقاومت به انسولین، آتروسکلروز، بیماری‌های عصبی و همچنین، شبکه‌ای از بیماری‌های مزمن مثل دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی، آلزایمر و سایر اختلالات ناشی از عدم فعالیت ورزشی، می‌شود (۱۶، ۱۷). از آن جا که فعالیت بدنی به عنوان یک عامل ضدالتهابی و پیشگیری‌کننده حوادث قلبی عروقی محسوب می‌شود، موجب شده است که در سال‌های اخیر بیشتر مورد توجه قرار گیرد.

در مطالعه ایساکسن و همکاران (۲۰۱۹)، ۳۰ بیمار مبتلا به بیماری نارسایی قلبی ناشی از ایسکمی در دو گروه تمرینات هوازی ایتروال و گروه کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند و تغییرات مارکرهای التهابی در آنها بررسی شد. نتایج نشان داد که حداکثر اکسیژن مصرفی و عملکرد آندوتلیال دیواره عروق بهبود یافت اما افزایش معنی‌داری در فاکتورهای التهابی از جمله TNF $\alpha$  مشاهده نشد (۱۷).

همچنین بارجیلنت و همکاران (۲۰۱۱)، بیماران را در دو گروه کنترل و گروه با فعالیت بدنی با شدت بالا به مدت چهار ماه مورد بررسی قرار دادند و فاکتورهای التهابی CRP، TNF- $\alpha$ ، IL-6، VCAM، ICAM-1 و TGF- $\beta$  را پس از چهار ماه اندازه‌گیری کردند و نشان دادند که در گروه کنترل و گروه تمرین هیچ یک از متغیرها کاهش معنی‌دار نداشت. اگرچه آن‌ها دریافتند که بین CHF و فاکتورهای التهابی رابطه معکوسی وجود دارد و همچنین در بیماران که فشار خون بالا





Metabolic Syndrome in Women with Coronary Heart Disease. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 25(1): 52-60.

4. Butcher L., Thomas A., Backx K., Roberts A., Webb R., Morris K., 2008. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPAR gamma. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40: 1263-1270.

5. Byrkjeland R., Nilsson BB., Westheim A S., Arnesen H., Seljeflot I. 2011. Inflammatory markers as related to disease severity in patients with chronic heart failure. Limited effects of exercise training. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 71(7): 598-605.

6. Csiszar A., Ungvari Z., 2004. Synergistic effects of vascular IL-17 and TNFalpha may promote coronary artery disease. *Medical Hypotheses*, 63: 696-698.

7. Conroy SM., Courneya KS., Brenner DR., Shaw E., O'Reilly R., Yasui Y., 2016. Impact of Aerobic Exercise on Levels of IL-4 and IL-10: Results from Two Randomized Intervention Trials. *Cancer Medicine*, 5(9): 2385-2397.

8. Cote I., Ngo Sock, T., Levy, E., Lavoie, J.M., 2012. An atherogenic diet decreases liver FXR gene expression and causes severe hepatic steatosis and hepatic cholesterol accumulation: effect of endurance training. *European Journal of Nutrition*, 52(5): 1523-1532.

9. Falahi A., Gaiene A., 2012. The Effects of Continuous and Interval Exercise training on Quality of Life in Heart Patients after Coronary Artery Bypass Graft Surgery (CABG). *Sport Biosciences*, 10:115-129 [in Persian].

10. Gaeini AA., Sattarifard S., CafiZadeh S., Nejatian M., 2013. The comparison of eight weeks of combined and aerobic training on functional capacity, body composition and strength in post-coronary artery bypass graft cardiac patients. *Cardiovascular Nursing Journal*, 2(1): 34-41 [in Persian].

عروقی که تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر قرار گرفته‌اند در کنار درمان‌های دارویی و طبی، برنامه‌های منظم بازتوانی برای کاهش خطر بروز و عود مجدد بیماری و برگشت سریع‌تر بیماران به فعالیت‌های روزمره زندگی و در نتیجه کاهش هزینه‌های بستری، در نظر گرفته شود.

#### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد، هشت هفته برنامه بازتوانی قلبی به صورت تمرین ترکیبی هوازی-مقاوتی منجر به افزایش بیان ژن LXR و کاهش سطح سرمی TNF $\alpha$  در بیماران CABG می‌شود.

#### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل از رساله دکتری با کد اخلاق IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1398.016 می‌باشد. از اساتید محترم دانشگاه آزاد اسلامی نیشابور و پزشکان و پرسنل محترم بیمارستان جوادالائمه مشهد، همچنین بیماران شرکت‌کننده در این پژوهش قدردانی می‌نمایم.

#### منابع

1. Afzali A., Masoudi R., Etemadifar SH., Moradi M., Moghaddasi J., 1389. The effect of sedation programs on anxiety of patients undergoing cardiac angiography. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*, 11(3): 84-93 [in Persian].
2. AfzalAghaei E., Hadian M.R., Attar-Moghaddam B., Tavakol K., Zandparsa, A.F., Jalai Sh., Abdollah, A., Mousavi Sh., 2010. The effect of cardiac rehabilitation on blood lipid profile changes in Iranian men and women with coronary artery disease referred to cardiac rehabilitation unit of hospital Novin Rehabilitation- Faculty of Rehabilitation. *Tehran University of Medical Sciences*, 4(5): 17-29 [in Persian].
3. Beckie T.M., Beckstead J.W., Groer M.W. 2010. The Influence of Cardiac Rehabilitation on Inflammation and



- failure. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 53(4): 213-219.
18. Marzolini S., Oh P.I., Brooks D., 2012. Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training alone in individuals with coronary artery disease: a meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 19(1): 81-94
19. Moafi S., Zolaktaf V., Rabiei K., Hashemi M., Tarmah H., 2011. Effects of home-based exercise rehabilitation on quality of life after coronary artery bypass graft and PCI early post-discharge. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 13(6): 25-30.
20. Ngosock ET., Farahnak Z., Lavoie J.M. 2014. Exercise training decreases gene expression of endo- and xeno-sensors in rat small intestine. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 39: 1098-1103.
21. Noelia A., Castrillo A., 2011. Liver X receptors as regulators of macrophage inflammatory and metabolic pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1812(8): 982-994.
22. Pedersen B.K. 2009. The disease of physical inactivity—and the role of myokines in muscle-fat cross. *The Journal of Physiology*, 587(23): 5559-5568.
23. Pischon T., Boeing H., Hoffmann K., Bergmann M., Schulze M.B., Overvad K. 2008. General and Abdominal Adiposity and risk of death in Europe. *New England Journal of Medicine*, 359(20): 2105-2120.
24. Pollock M.L., Franklin B.A., Balady G.J., Chaitman B.L., Fleg J.L., Fletcher B et al. 2000. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease. *Circulation*, 101: 828-833.
25. Quinet E.M., Savio D.A., Halpern A.R., Chen L., Schuster G.U., Gustafsson JA, Basso MD., 2006. Liver X receptor (LXR)- regulation in LXR-deficient mice: implication for therapeutic targeting. *Molecular Pharmacology*, 70: 1340-1349.
11. Ghanbari-Niaki A., Ghanbari-Abarghooi S., Gholizadeh M. 2015. Heart ATP-Binding Cassette protein A1 and G1, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and Liver X Receptors Genes Expression in Response to Intensive Treadmill Running and Red *Crataegus pentaegyna* (Sorkh valik) in Male Rats. *Zahedan Journal of Medical Sciences*, 17(5): 29-33 [in Persian].
12. Heimerl S., Langmann T., Moehle C., Mauerer R., Dean M., Beil F-U., et al., 2002. Mutations in the Human ATP-Binding Cassette Transporters ABCG5 and ABCG8 in Sitosterolemia. *Human Mutation in Brief*, 2002: 20:151.
13. Homayoni K., Khosropanah Sh., 2010. Principles of cardiac rehabilitation. (1), Roshan Ketab Publications, Tehran [in Persian].
14. Kazemi Nasab F., Marandi M., Ghaedi K., Esfarjani F., Moshtaghiyan J., 2010. The effect of aerobic training on lipid profile and expression of hepatic  $\alpha$ -LXR receptor gene in male rats. *Genetics in the Third Millennium*, 10(2): 2715-2721 [in Persian].
15. Khajei R., Hosein Haghghi A., Hamediniya MR., Rashid Lamir A. 2016. The effect of eight weeks aerobic exercise on the expression of liver monocyte X-receptor gene value and lipid profile of middle-aged men after cardiac artery bypass graft surgery. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*, 51(3): 5301-5317 [in Persian].
16. Isaksen, K., Munk, P. S., Valborgland, T., Larsen, A.I. 2014. Aerobic interval training in patients with heart failure and an implantable cardioverter defibrillator: a controlled study evaluating feasibility and effect. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(3): 296-303.
17. Isaksen K., Halvorsen B., Scott Munk P., Aukrust P., Inge-Larsen A. 2019. Effects of interval training on inflammatory biomarkers in patients with ischemic heart



- XC., Gustafsson J.A. Tabas I., Tall A.R., 2018. LXR Suppresses Inflammatory Gene Expression and Neutrophil Migration through cis-Repression and Cholesterol Efflux. *Cell Reports*, 25(13): 3774-3785.
34. Tontonoz P., Mangelsdorf D., 2003. Liver X Receptor Signaling Pathways in Cardiovascular Disease. *Molecular Endocrinology*, 17(6): 985-993.
35. Uchida M.C., Nosaka K., Ugrinowitsch C., Yamashita A., Martins E., Mori Scot A.S., Aoki M.S. 2009. Effect of bench press exercise intensity on muscle soreness and inflammatory mediators. *Journal of Sports Science and Medicine*, 27(5): 499-507.
36. Wilund K.R. 2007. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clinical Science*, 112(11): 543-555.
37. Xue Y., Zhao R., Du S.H., Zhao D., Li D.R., Xu J.T. 2016. Decreased mRNA levels of cardiac Cx43 and ZO1 in sudden cardiac death related to coronary atherosclerosis. *International Journal of Legal Medicine*, 6: 12-22.
38. Yu-Wen C., Apostolakis A., Gregory Y.H. Lip., 2014. Exercise-induced changes in inflammatory processes. Implications for thrombogenesis in cardiovascular disease. *Annals of Medicine*, 46(7): 439-455.
39. Zamanpour L., Banitalebi IB., Amir Hosseini E. 2016. Effect of aerobic parallel speed training on the potential of some markers of inflammatory insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, 15(5): 300-311 [in Persian].
40. Zou J., Guo P., Lv N., Huang D. 2015. Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha factor enhances inflammation and is associated with cancer. *Molecular Medicine*, 12: 6399-6404.
26. Rashidlamir A. 2012. Investigation of the Effect of Aerobic and Resistance Exercises on Peripheral Blood Mononuclear Cells ABCG1 Gene Expression in Female Athletes. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*, 20(1): 1-9 [in Persian].
27. Rashidlamir A., Ghanbari-Niaki A., Saadatnia A. 2011. The Effect of Eight Weeks of Wrestling and Wrestling Technique Based Circuit Training on Lymphocyte ABCA1 Gene Expression and Plasma Apolipoprotein A-I. *World Journal of Sport Sciences*, 4(2): 144-150 [in Persian].
28. Sato M., Kawata Y., Erami K., Ikeda I., Imaizumi K. 2008. LXR agonist increases the lymph HDL transport in rats by promoting reciprocally intestinal ABCA1 and apo A-I mRNA levels. *Lipids*, 43(2): 125-131.
29. Scott J., Sale C., Greeves J.P., Casey A., Dutton J., Fraser W.D. 2011. Effect of exercise intensity on the cytokine response to an acute bout of running. *Medical Science and Sports Exercises*, 43: 2297-2306.
30. Shokrallahnia Roshan A., Sadeghi H., Shirani Sh., Nejatian M. 2013. Effects of strength training and cardiac rehabilitation programs on the biomechanical parameters of blood flow velocity and blood flow rate and its relation with arterial stiffness index in brachial and femoral arteries with coronary artery bypass grafting patients (CABG). *Tavanbakhshi Journals*, 14: 1-7 [in Persian].
31. Tabas, I., 2011. Pulling down the plug on atherosclerosis: finding the culprit in your heart. *Nature Medicine*, 17: 791-793.
32. Tall A.R., Yvan-Charvet L. 2015. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 15(2): 104-116.
33. Thomas D.G., Doran A.C., Fotakis P., Westerterp M., Antonson P., Jiang H., Jiang

