



مقاله پژوهشی

اثر هشت هفته تمرینات مقاومتی هوازی بر بیان ژن ABCG8 و پروفایل لیپیدی بیماران CABG

فریدا صادقی فاضل^۱، امیر رشید لمیر^{۲*}، رامبد خواجه‌ای^۱، اکبر صفی پور افشار^۳

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۳- گروه زیست‌شناسی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

*مسئول مکاتبات: rashidlamir@um.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۸/۰۹

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۵/۰۵

چکیده

بیماری عروق کرونر قلب یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در جوامع امروز است. این بیماری با فعالیت ورزشی و بیان برخی ژن‌های درگیر در انتقال کلسترول خون در ارتباط است. پروتئین‌های جعبه ایی وابسته به آدنوزین تری فسفات (ATP) نقش کلیدی در متابولیسم کلسترول و لیپوپروتئین با دانستیه بالا ایفا می‌کند. هدف از این پژوهش بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی-هوازی بر بیان ژن ABCG8 و پروفایل لیپیدی در بیماران CABG بود. ۳۰ مرد بیمار CABG به‌طور داوطلبانه انتخاب و به‌صورت تصادفی به دو گروه تجربی (۱۵ نفر) و کنترل (۱۵ 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. به‌منظور بررسی اندازه‌گیری‌ها، نمونه‌گیری خونی ۴۸ ساعت قبل از شروع اولین جلسه تمرینی و همچنین ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی درحالی‌که همه آزمودنی‌ها ناشتا بودند به عمل آمد. برای تحلیل داده‌ها از آزمون آماری تی-استودنت مستقل و همبسته در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ استفاده شد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد گروه تمرینات مقاومتی-هوازی در نتیجه‌ی هشت هفته تمرین افزایش معنی‌داری را در بیان mRNA ژن ABCG8 و کاهش معنادار LDL-C و تری‌گلیسیرید و افزایش HDL-C در مقایسه با گروه کنترل داشته است. بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که تمرینات مقاومتی-هوازی با افزایش بیان ژن ABCG8 برافزایش روند انتقال کلسترول تأثیر بالایی داشته باشد و در نتیجه احتمالاً سبب بهبود بیماران CABG و پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی می‌گردد.

کلمات کلیدی: ژن ABCG8، پروفایل لیپیدی، تمرینات مقاومتی-هوازی، بیماران CABG

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی بالاترین میزان مرگ‌ومیر در جهان را تشکیل می‌دهد و احتمالاً تا سال ۲۰۲۰ به اولین عامل مرگ‌ومیر تبدیل می‌شود (۱۳). در ایران، CVD مهم‌ترین عامل مرگ‌ومیر در بزرگسالان است و تقریباً ۴۶ درصد از مرگ‌ومیرها را به خود اختصاص می‌دهد (۳۳). یکی از فاکتورهای خطر ابتلا به CVD دیس لیپیدمی است (۱۴). درصد شیوع عوامل خطر دیس لیپیدمی از جمله کلسترول بالا، تری‌گلیسیرید بالا، افزایش لیپوپروتئین‌های با چگالی کم و کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا در بیماران قلبی

بیماری‌های قلبی عروقی بالاترین میزان مرگ‌ومیر در جهان را تشکیل می‌دهد و احتمالاً تا سال ۲۰۲۰ به اولین عامل مرگ‌ومیر تبدیل می‌شود (۱۳). در ایران، CVD مهم‌ترین عامل مرگ‌ومیر در بزرگسالان است و تقریباً ۴۶ درصد از مرگ‌ومیرها را به خود اختصاص می‌دهد (۳۳). یکی از فاکتورهای خطر ابتلا به CVD دیس لیپیدمی است (۱۴). درصد شیوع عوامل خطر دیس لیپیدمی از جمله کلسترول بالا، تری‌گلیسیرید بالا، افزایش لیپوپروتئین‌های با چگالی کم و کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا در بیماران قلبی

می‌شوند (۳۴). آن‌ها از طریق ترشح استرول‌های گیاهی و کلسترول از درون انتروسایت‌ها به درون مجرای روده و دفع آن‌ها از هپاتوسایت‌ها به درون صفرا جذب این مواد را کاهش می‌دهند و از این طریق در دفع کلسترول اضافی از دیواره‌های عروق کرونر و کاهش سطح کلسترول خون سهیم بوده و موجب کاهش خطر آتروسکلروز و سکنه قلبی می‌شوند (۱۶).

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که فعالیت بدنی می‌تواند سبب بهبود برخی مراحل کلیدی در فرآیند انتقال معکوس کلسترول مانند افزایش میزان و شکل‌گیری HDL، افزایش خروج کلسترول از سلول، افزایش تشکیل و اندازه ApoA-I و افزایش Pre-HDL پلاسما، افزایش فعالیت آنزیم LCAT، افزایش بیان ABCA1، افزایش میزان بیان ژن ABCG8 شود (۱۷)، ۳۲، (۴۱).

فعالیت‌های بدنی بر برخی لیپوپروتئین‌های پلاسمایی تأثیرگذار بوده است و توانسته کاهش بیماری‌های قلبی عروقی را در برداشته باشد. یکی از مکانیسم‌هایی که توسط فعالیت‌های بدنی فعال شده و سبب کاهش بیماری‌های قلبی عروقی شده است، کاهش سطوح کلسترول و لیپوپروتئین‌های LDL و افزایش HDL به سبب افزایش سطوح ABCG8 بوده است (۵).

قتبرنیاکی و همکاران در پژوهشی به بررسی تأثیر هشت هفته (پنج جلسه در هفته، جلسه‌ای ۶۰ دقیقه) دویدن روی تردمیل با شدت ۲۵ متر در دقیقه موجب افزایش بیان ژن ABCG8 در سلول‌های روده‌ای موش‌های ماده می‌شود (۱۱). همچنین ناگوسوک و همکارانش در پژوهشی نشان دادند تمرینات استقامتی بر روی تردمیل به مدت هشت هفته سبب کاهش بیان ژن‌های LXR و ABCG5 و ABCG8 شد (۲۳). رمضانی و همکاران اثر هشت هفته

عروقی بالا گزارش شده است (۱۹). یکی از عوامل مؤثر در ایجاد و گسترش بیماری‌های قلبی عروقی، افزایش سطوح کلسترول می‌باشد. تنظیم کلسترول خون یک مکانیسم چندوجهی است که هرکدام از مراحل مصرف، بیوسنتز، انتقال، سوخت‌وساز و ترشح آن‌که دچار اختلال شود، در ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی تأثیرگذار است (۹).

کلسترول نقش مهمی در بیماری‌هایی همچون بیماری‌های قلبی عروقی مانند انفارکتوس میوکارد و آترواسکلروزیس بازی می‌کند و بالا رفتن سطح کلسترول یکی عوامل مهم شناخته‌شده‌ی انفارکتوس میوکارد و آترواسکلروزیس می‌باشد (۴۰).

فرآیند خروج کلسترول (RCT) اضافی از دیواره عروق به آپولیپوپروتئین A1 برای تولید HDL، متصل می‌گردد و این فرآیند سبب حذف کلسترول از محیط سلول می‌باشد. RCT توسط پروتئین‌های ناقل جعبه‌ای متصل به آدنوزین تری فسفات انجام می‌گیرد. در واقع فرآیند انتقال معکوس کلسترول توسط ناقل‌های ABC میانجی‌گری می‌شوند (۳۰). پروتئین‌های ناقل جعبه‌ای متصل به ATP (پروتئین‌های ABC) که یک ابر خانواده از پروتئین‌های غشایی هستند و از انرژی ATP برای انتقال مواد مختلف در طول غشا استفاده می‌کنند، نقش برجسته‌ای در مکانیسم RCT دارند (۳۰). ABC ها برحسب آرای و توالی به دسته‌های جداگانه A-G تقسیم‌بندی می‌شوند. همه‌ی آن‌ها به جز G2 نقش مهمی در فرآیند انتقال معکوس کلسترول ایفا می‌کنند. ABCG8 در کنار ABCG5 انتقال‌دهنده‌های اصلی ترشح کلسترول صفراوی در نظر گرفته می‌شود. گروه پروتئین‌های ABCG دارای پنج عضو (ABCG1، ABCG2، ABCG4، ABCG5، ABCG8) می‌باشد (۱۵). ABCG8 در غشای آپیکال انتروسایت‌ها و غشای کانیکولار هپاتوسایت‌ها یافت

تمرینات هوازی را بر بیان ژن ABCG8 در سلول‌های تک‌هسته‌ای زنان دارای اضافه‌وزن را مورد بررسی قرار دادند. نتایج آن‌ها نشان داد تمرینات هوازی سه جلسه در هفته سبب افزایش معنادار بیان ژن ABCG8 در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل گردید (۲۸). علوی زاده و همکاران به بررسی اثر هشت هفته هشت تمرینات بازتوانی شامل تمرینات مقاومتی-هوازی بر سطوح سرمی SIRT1 و ظرفیت عملکردی بیماران CABG را مورد مطالعه قرار دادند. نتایج آن‌ها نشان داد تمرینات ترکیبی و هوازی می‌توانند سطح سرمی SIRT1 را افزایش دهد، شاخص توده بدنی را کاهش دهد و ظرفیت عملکردی بیماران CABG را بهبود بخشد (۲). بی‌شک جراحی عروق کرونر و درمان آترواسکلروز بسیار هزینه‌بر بوده و باعث خسارت‌های جانی و مالی بسیاری می‌گردد، لذا اتخاذ استراتژی‌های پیشگیرانه در خصوص این بیماری ضروری بوده و نیاز به اطلاعات تحقیقاتی دارد. در مجموع، با توجه به نقش مهم تمرینات توان‌بخشی در مراحل بازتوانی بیماران CABG و با توجه با تأثیر تمرینات ورزشی بر کاهش سطوح کلسترول بر افراد و به‌ویژه تأثیر آن بر کاهش عوامل خطرزای قلبی عروقی و تأثیر مضاعف بر بیان ژن‌های دخیل در انتقال معکوس کلسترول، محقق بر آن شد که به بررسی اثر هشت هفته تمرینات مقاومتی-هوازی بر بیان ژن‌های ABCG8 و پروفایل لیپیدی در بیماران CABG بپردازد.

مواد و روش‌ها

این تحقیق از نوع کاربردی و نیمه تجربی و با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود که در یک گروه تجربی و یک گروه کنترل انجام شد. نمونه آماری این پژوهش را بیماران بیمارستان تخصصی قلب و عروق جوادالائمه مشهد که تحت عمل جراحی بای پس

قرار گرفته بودند تشکیل می‌دادند. از میان افراد واجد معیارهای ورود به پژوهش ۳۰ نفر به روش نمونه‌گیری در دسترس و هدف‌دار پس از ارزیابی بالینی توسط پزشک متخصص انتخاب و گزینش شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: محدوده سنی ۴۰ تا ۶۰ سال، گذشتن یک ماه از CABG، نداشتن فشارخون سیستولیک بیشتر از ۱۶۰ میلی‌متر جیوه و دیاستولیک بالاتر از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه، عدم ابتلا به بیماری‌های حاد و پیشرفته که مانع انجام تمرینات شوند، عدم استفاده از داروهای اعصاب و تأثیرگذار بر روند پژوهش و عدم انجام فعالیت‌های ورزشی در زمان تحقیق. همچنین شرایط کنار گذاشته شدن از تحقیق عبارت بودند از: بروز آریتمی‌های بطنی، بالا رفتن یا افتادن قطعه ST در ECG بیمار در حین جلسات تمرین، بروز اختلالات تنفسی در حین بازتوانی و تمرین و آئزین صدری ناپایدار. پس از شناسایی و انتخاب آزمودنی‌ها با شرایط مدنظر، به تمامی افراد توضیحات کاملی در مورد اهداف پژوهش و نحوه انجام آن ارائه شد و پرسشنامه‌های مربوطه تکمیل و در نهایت فرم رضایت‌نامه آگاهانه به‌صورت کتبی توسط تمامی آزمودنی‌ها کامل شد. سپس ۳۰ آزمودنی به شکل تصادفی ساده به دو گروه ۱۵ نفر تجربی (مقامتی-هوازی) و کنترل تقسیم شدند. مشخصات کلی آزمودنی‌ها به تفکیک گروه در جدول ۱ ارائه شده است. قبل از شروع پروتکل‌های پژوهش از تمامی آزمودنی‌ها سنجش‌های ترکیب بدنی و نمونه‌گیری خون انجام شد، سپس گروه ترکیبی پروتکل‌های تمرین مقامتی-هوازی را به مدت هشت هفته انجام داده و گروه کنترل در این مدت تنها پیگیری شدند و در نهایت پس از هشت هفته مجدداً سنجش‌های ترکیب بدنی و نمونه‌گیری خون با شرایط یکسان

نسبت به پیش آزمون انجام شد. جهت ارزیابی متغیرهای ترکیبی بدنی در این پژوهش، قد آزمودنی‌ها به وسیله قد سنج با مارک seca ساخت آلمان و با دقت ۰/۵ سانتی‌متر، وزن به وسیله ترازوی دیجیتالی کمپانی Beurer ساخت آلمان و شاخص توده بدنی آزمودنی‌ها از تقسیم وزن به مجذور قد محاسبه شد.

پروتکل تمرین: بر اساس پیشینه پژوهشی، تمرینات مختلف ورزشی بر روی این بیماران مورد مطالعه قرار گرفته است و قابل اجرا بودن آن‌ها توسط تیم‌های پزشکی و جراح مورد تأیید بوده است (۸، ۱۸، ۲۶). در این پژوهش بیماران گروه تجربی، تمرینات مقامتی-هوازی را به‌طور هم‌زمان در محل بیمارستان جوادالائمه بخش باز توانی، انجام دادند. برنامه تمرین ترکیبی نیز سه جلسه در هفته به مدت هشت هفته بود. برنامه هوازی در هر جلسه به مدت ۶۰ تا ۸۵ دقیقه و با شدت ۵۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه با استفاده از سه دستگاه تردمیل، کارسنج دستی و پایی اجرا می‌شد. شدت و مدت‌زمان تمرینات به تدریج و بر اساس توانایی افزایش می‌یافت به نحوی که در ۷ الی ۱۰ جلسه آخر به ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب بیماران می‌رسید. پروتکل تمرین مقاومتی شامل هشت حرکت (اسکات با توپ فیزیوبال، فلکشن شانه، فلکشن هیپ، آبداکشن شانه، آبداکشن هیپ، فلکشن آرنج، پلاننار فلکشن مچ پا، دورسی فلکشن مچ پا) و در سه نوبت انجام شد. حرکات در ابتدا با ۸ تکرار با استفاده از تراباند ضعیف (زردرنگ) شروع شد و در هر جلسه به هر حرکت، ۲ تکرار افزوده شد تا تعداد تکرارهای هر حرکت به ۱۵ تکرار برسد. سپس قدرت تراباند (صورتی‌رنگ) افزایش یافت و به همین خاطر مجدداً حرکات در ابتدا با ۸ تکرار و به‌مرور تا ۱۵ تکرار در جلسات بعدی افزایش یافت. در ابتدا و انتهای هر جلسه تمرین، بیمار با انجام حرکات کششی

و دوییدن به گرم کردن و سرد کردن خود می‌پرداخت. در تمام جلسات تمرین، شدت برنامه تمرینی از طریق ضربان قلب و به وسیله پایش نوار قلب کنترل می‌شد. تمامی جلسات تمرینی تحت نظارت مستقیم محقق و دو پرستار متخصص باز توانی قلب و با پایش مداوم نوار قلب سه اشتقاقی صورت می‌گرفت و بروز هرگونه دیس آریتمی، فیبریلاسیون بطنی و دهلیزی در پرونده بیمار ثبت و به رؤیت پزشک متخصص می‌رسید.

روش‌های آزمایشگاهی و نمونه‌گیری: ۴۸ ساعت قبل از شروع برنامه و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی از تمامی آزمودنی‌های در حالت ناشتا به میزان ۱۰ سی‌سی از ورید بازویی نمونه‌گیری خونی انجام شد. نمونه‌های خونی و جداسازی مربوط به بیان ژن در لوله‌های آزمایشی با ماده ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری و به آزمایشگاه انتقال داده شد. جداسازی منوسیت‌ها با استفاده از فایکول در این مرحله انجام گردید (۲۹).

تخلیص mRNA منوسیت‌ها: منوسیت‌ها را در نیتروژن مایع قرار داده و به‌صورت کامل توسط mortal & pestle خرد گردید و سپس برای به دست آوردن mRNA، در بافر RLT هموژنیزه شد و سپس همراه با نیتروژن مایع، در تیوپ میکروسانتریفیوژ RNase free، ۲ میلی‌لیتر ریخته و اجازه داده شد تا نیتروژن مایع تبخیر شود ولی منوسیت از حالت یخ‌زدگی خارج نشود. به میزان کافی بافر RLT اضافه شد. Lysate را مستقیماً به ستون QIAshredder که در تیوپ قرار داشت، منتقل و به مدت ۲ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ prm سانتریفیوژ شد. برای سنتز cDNA 200 نانوگرم mRNA با استفاده از پرایمر اولیگو (dT) و کیت (Fermentas GmbH, St. Leon-Rot) ساخت کشور آلمان مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بررسی

HDL-C از روز Calorimetry-Direct و از کیت پارس آزمون و با دستگاه Hitachi912 کمپانی Roche ساخت کشور آلمان استفاده شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: جهت سنجش تعداد کپی‌های ژن هدف و مرجع از روش Pfaffle استفاده شد (۲۵). پس از بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از طریق آزمون شاپیروویک، یافته‌های پژوهش با استفاده از آزمون تی همبسته و تی وابسته برای مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون درون‌گروهی و برون‌گروهی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ در سطح معناداری $p \leq 0/05$ استفاده شد.

بیان نسبی ژن ABCG8 mRNA از روش Real-Time-PCR استفاده شد. توالی پرایمرهایی که برای اندازه‌گیری ABCG8 مورد استفاده قرار گرفت در جدول ۲ اشاره شده است. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز با دستگاه (BIO RAD(C1000 TM Thermal Cycler) و در پلیت‌های ۹۶ چاهکی انجام شد. برنامه‌ی زمانی- گرمایی مراحل PCR در جدول ۳ اشاره شده است (۱۰). جهت اندازه‌گیری تری گلیسیرید به روش Calorimetry از دستگاه Hitachi912 کمپانی Roche ساخت کشور آلمان استفاده شد. جهت اندازه‌گیری LDL-C از روش Calorimetry-Direct و از کیت پارس آزمون و با دستگاه Hitachi912 کمپانی Roche ساخت کشور آلمان استفاده شد. جهت اندازه‌گیری

جدول ۱- مشخصات آزمودنی‌های گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	سن (سال)	قد (سانتی‌متر)	وزن (کیلوگرم)	شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر مربع)
تجربی	۵۴/۵۸±۶/۴۷	۱۷۳/۱±۳/۱۵	۷۴/۷۵±۶/۶	۲۴/۹۴±۱/۸
کنترل	۵۶/۱۶±۷/۵	۱۷۳/۵±۳/۶۹	۷۶/۱۶±۵/۲۳	۲۵/۲۸±۱/۳۴

اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار نوشته شده است

جدول ۲- توالی الیگو نوکلئوتیدی پرایمرها

نام ژن	نوع	توالی پرایمرها
ABCG8	رفت	F.TCGTACCCTCTCTACGCCATCT
	برگشت	R.GGACACGTAGTACAGGACCATGAA

جدول ۳- برنامه زمانی گرمایی Real – Time PCR

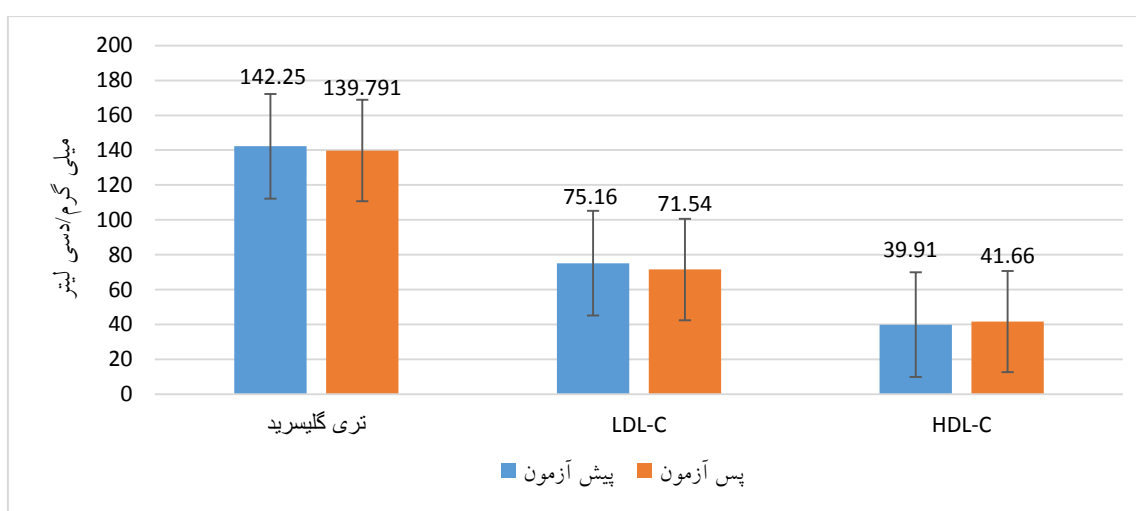
گامه‌ها	زمان	دما
مرحله فعالیت آغازی PCR	۵ دقیقه	۹۵ درجه سانتی‌گراد
چرخه‌های گامه دوم		
واسرشت	۱۰ ثانیه	۹۵ درجه سانتی‌گراد
۴۵ چرخه / ترکیب اتصال و طولیل شدن	۳۰ ثانیه	۶۰ درجه سانتی‌گراد
منحنی ذوب	۶/۵ دقیقه	۵۵ تا ۹۵ درجه سانتی‌گراد

نتایج

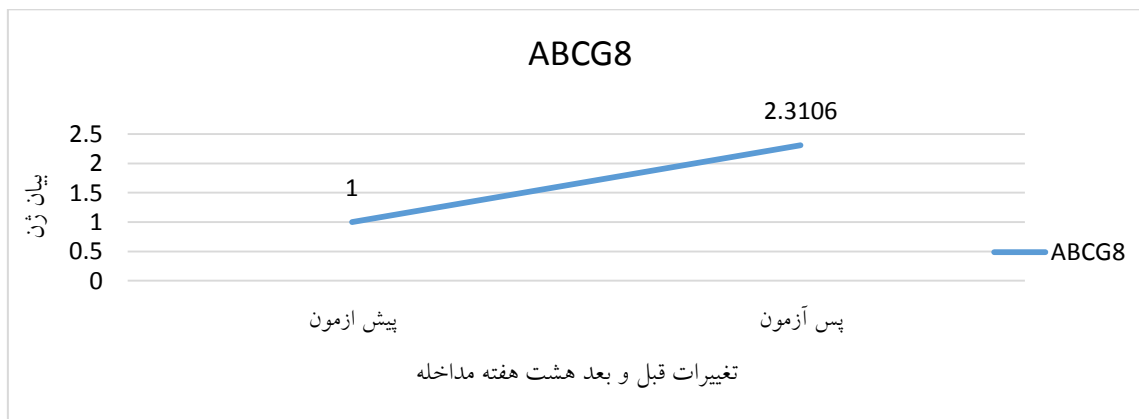
یافته‌های پژوهش حاضر حاصل از Real time-PCR. افزایش معنی‌داری بین گروه تمرینات مقاومتی-هوازی و گروه کنترل در بیان ژن ABCG8 ($p=0/001$) را نشان داد. همچنین داده‌های آزمون تی همبسته اندازه‌گیری‌های پیش و پس‌آزمون در گروه تجربی افزایش معنی‌داری را در بیان ژن ABCG8 نشان داد ($t = -۴/۲۶۳$, $p=0/001$)، که در گروه کنترل این داده‌ها معنی‌دار نبود. همچنین کاهش معنی‌داری در سطوح تری گلیسیرید ($p=0/008$) و LDL-C ($p=0/001$) و افزایش معنی‌داری در سطوح HDL-C ($p=0/007$)، و همچنین کاهش غیر معنی‌داری در سطوح تری گلیسیرید قبل و بعد مداخله در گروه تمرینات مقاومتی-هوازی را نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p=0/057$)، همچنین کاهش و افزایش معنی‌داری را به ترتیب در سطوح LDL-C ($p=0/015$)، و HDL-C ($p=0/007$)، قبل و بعد مداخله مشاهده شد که هیچ یک از این داده‌ها در گروه کنترل معنی‌دار نبود (جدول ۱ و نمودارهای ۱ و ۲).

جدول ۱- تغییرات بین و درون‌گروهی متغیرهای پژوهشی

متغیرها	تغییرات بین گروهی	T	تغییرات درون‌گروهی تجربی
ABCG8	F	۱۵.۵۲۰	سطح معنی‌داری
TG	F	۰/۴۸۲	۰/۰۰۱
LDL-C	F	۷.۶۳۰	۰/۰۵۷
HDL-C	F	۰/۱۴۶	۰/۰۱۵
	T	۲.۹۴۸	۰/۰۰۷



نمودار ۱- تغییرات پروفایل لیپیدی قبل و بعد مداخله



نمودار ۲- تغییرات ABCG8

بحث

ماده‌ای بود که به دست آمد. پس از مدتی و طی بررسی‌های بسیار، محققان به این نتیجه رسیدند که در مورد علت اصلی سختی شریان‌ها و روند بیماری‌هایی چون حملات قلبی و سکته به موفقیت‌های چشمگیری دست خواهند یافت. در طی دهه‌های گذشته شناخت بشر از مکانیسم‌های اصلی درگیر در آتروسکلروز توسعه زیادی پیدا کرده است (۱۲). امروزه مشخص شده است که یکی از عوامل خطرزای اصلی آتروسکلروز دیس لیپیدمی است که ناشی از سطوح بالای لیپوپروتئین کم چگال (LDL) و سطوح پایین لیپوپروتئین پر چگال (HDL) می‌باشد HDL یک لیپوپروتئین پر چگال است که با پذیرش و برداشت کلسترول اضافی از دیواره عروق خطر آتروسکلروز را کاهش می‌دهد و سلامت اندوتلیوم را بهبود می‌بخشد (۱). تنظیم سطوح کلسترول خون مکانیسم بسیار پیچیده‌ای است، که شامل مصرف کلسترول، بیوستتوز، انتقال، متابولیسم و ترشح آن می‌شود و اختلال در هر یک از این مراحل می‌تواند منجر به توسعه برخی بیماری‌های مزمن از جمله سرطان، سیتواسترولمی، آتروسکلروز و سندروم متابولیک گردد (۳۱). RCT یا روند خروج کلسترول

در پژوهش حاضر، به بررسی هشت هفته تمرینات مقاومتی-هوازی بر بیان ژن ABCG8 و پروفایل لیپیدی در بیماران CABG پرداخته شد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد انجام هشت هفته تمرینات مقاومتی-هوازی سبب افزایش بیان ژن ABCG8 و کاهش بیومارکرهای مرتبط با پروفایل لیپیدی شامل TG و LDL-C و افزایش HDL-C گردید، که همه‌ی این موارد در کاهش بیماری‌های قلبی عروقی نقش بسزایی دارند. بیماری‌های ایسکمیک قلبی گروهی از سندرم‌های مرتبط باهم هستند که از ایسکمی میوکارد به دلیل محرومیت از اکسیژن، ناشی از کاهش خون‌رسانی به میوکارد ایجاد می‌شوند. شایع‌ترین علت ایسکمی میوکارد، بیماری آترواسکلروز انسدادی شریان کرونر می‌باشد، به همین دلیل بیماری‌های ایسکمیک قلبی را معمولاً بیماری عروق کرونر می‌نامند. آترواسکلروز به‌عنوان شایع‌ترین علت ایسکمی میوکارد، همچنان علت قابل‌توجه مرگ‌ومیر و ناتوانی در جوامع پیشرفته باقی‌مانده است (۶). مطالعه بر روی چربی یا لیپیدهای خون از قرن هجدهم آغاز شد. زمانی که در حین تجزیه و تحلیل سنگ‌های صفراوی افراد الکلیک کلسترول اولین

یک مکانیسم مؤثر در حذف کلسترول اضافی درون سلول‌ها است و پروتئین‌های ناقل جعبه‌ای متصل به ATP (پروتئین‌های ABC) که یک ابر خانواده از پروتئین‌های غشایی هستند و از انرژی برای انتقال مواد مختلف در طول غشا استفاده می‌کنند، نقش برجسته‌ای در مکانیسم RCT دارند (۳). زیرمجموعه‌های این ابر خانواده شامل گروه‌های ABCF، ABCE، ABCD، ABCC، ABCB، ABCA و ABCG می‌باشند که در غشای اکثر سلول‌ها شامل سلول‌های موجود در مغز، ریه، عضله اسکلتی، قلب، بیضه‌ها، کبد، طحال، تیموس، تخمدان، معده، کلیه، فوق کلیه، میتوکندری، سیستم ایمنی، پانکراس، پروکسیزوم، جفت، کبد و روده یافت می‌شوند و وظیفه جابجایی انواع ماکرومولکول‌ها را در طول غشا بر عهده‌دارند (۲۱). گروه پروتئین‌های ABCG دارای پنج عضو (ABCG1، ABCG2، ABCG4، ABCG5، ABCG8) می‌باشد. اعضای این خانواده از ناقلان مهم لیپید در طول غشای سلولی هستند (۳۹). ژن‌های کدگذارنده ABCG5 و ABCG8 در مجاور یکدیگر روی کروموزوم p21۲ واقع شده‌اند و جهش این ژن‌ها یا اختلال در عملکرد این دو پروتئین منجر به یک اختلال لیپیدی به نام سیتواسترولمی می‌شود که انباشت کلسترول و آتروسکلروز عروق کرونر یکی از پیامدهای ابتلا به این بیماری است که در نهایت به سکتة قلبی می‌انجامد (۲۰). پروتئین ABCG8 در غشای آپیکال انتروسایت‌ها و غشای کانیکولار هپاتوسایت‌ها یافت می‌شوند. آن‌ها از طریق ترشح استرویل‌های گیاهی و کلسترول از درون انتروسایت‌ها به درون مجرای روده و دفع آن‌ها از هپاتوسایت‌ها به درون صفرا جذب این مواد را کاهش می‌دهند و از این طریق در دفع کلسترول اضافی از دیواره‌های عروق کرونر و کاهش سطح کلسترول خون سهیم

بوده و موجب کاهش خطر آتروسکلروز و سکتة قلبی می‌شوند (۴۲). استرویل‌ها سوسترهای اصلی ABCG5 و ABCG8 هستند. ژن ABCG8 تحت تأثیر یک گیرنده هسته‌ای به نام LXR که احتمالاً هومولوگ گیرنده کبدی ۱ هستند که در کنترل مسیره‌های متابولیکی وابسته به تغییرات کلسترول نقش دارند (۲۴). در واقع LXR حسگرهای کلسترول هستند که سبب کاهش کلسترول و افزایش دفع صفراوی کلسترول می‌شوند (۳۶). در صورتی که افزایش بیان در ژن ABCG8 انجام گیرد کاهش در میزان کلسترول درون سلولی و افزایشی در روند RCT اتفاق می‌افتد (۳۶). از طرفی دیگر گیرنده‌های مربوط به کاهش کلسترول یا افزایش RCT نیز با افزایش بیان ژن ABCG8 رخ می‌دهد که شامل: گیرنده ایکس رتینوئید و گیرنده اسید صفراوی است (۴). البته تنظیم رونویسی ژن ABCG8 توسط عوامل دیگری بنام پروتئین متصل به گاتا و عامل هسته‌ای هپاتوسیت ۴ آلفا نیز کنترل می‌شود (۲۰، ۲۴، ۳۵، ۳۶، ۴۲). نقش افزایش تحریک این گیرنده‌ها و کاهش کلسترول توسط ABCG8 و هم‌خانواده‌های آن در بسیاری از مقالات مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج تحقیقات قنبرنیاکی و همکاران (۱۱) و گوتة و همکاران (۱۹) و رمضانی و همکاران (۲۸) با نتایج تحقیق حاضر همسو بود اما با نتایج مینسرو همکاران (۲۲) و ناگوسوک و همکاران (۲۳) همسو نبود. قنبرنیاکی و همکاران با بررسی اثر هشت هفته تمرین استقامتی و مصرف عصاره پسته وحشی بر بیان ژن ABCG8 بافت کبد در موش‌های ماده، افزایش معنی‌دار بیان این ژن را متعاقب برنامه تمرینی دویدن روی تردمیل گزارش کردند. آن‌ها همچنین نشان دادند که بیان ژن ABCG8 در موش‌هایی که عصاره پسته وحشی مصرف کرده بودند و همچنین تمرینات

کاهش LDL و تری-گلیسرید می‌شود. در واقع فعالیت‌های ورزشی به‌طور اساسی اجازه می‌دهند تا در جریان فعالیت‌های ورزشی کوتاه‌مدت یا طولانی فعالیت آنزیم لسیتین کلاسترول آستیل ترانسفراز ۵ (LCAT) افزایش یابد که مسئول انتقال استر کلاسترول به HDL است و علاوه برافزایش سطوح HDL، باعث کاهش فعالیت پروتئین انتقال دهنده کلاسترول ۳ پلاسما می‌شود که مسئول انتقال استر کلاسترول HDL به لیوپروتئین‌های دیگر است (۳۷). عملکرد اصلی HDL شرکت در فرایند انتقال معکوس کلاسترول است. علاوه بر این، انتقال بتا پراکسیدهای چربی نیز از جمله عملکردهای دیگر HDL است و از آنجایی که ورزش می‌تواند مقادیر HDL اکسیدشده و نسبت HDL / oxHDL را افزایش و هم‌زمان سطوح oxLDL را کاهش دهد. بنابراین، تمرینات ورزشی می‌تواند عملکردهای HDL از جمله فرایند انتقال معکوس کلاسترول و حمل و انتقال پراکسیدهای لیپیدی را نیز تحت تأثیر قرار دهد (۳۸).

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که تمرینات مقاومتی-هوازی با افزایش بیان ژن ABCG8 برافزایش روند انتقال کلاسترول تأثیر بالایی داشته باشد و در نتیجه احتمالاً سبب بهبود بیماران CABG و پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی می‌گردد. پیشنهاد می‌شود که در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و بیماران CABG، فعالیت‌های ورزشی در کنار دیگر راه‌های درمانی کلینیکی به‌عنوان یک‌راه درمانی و حتی پیشگیری مؤثر و کارآمد مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

هوازی را انجام داده بودند در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت (۱۱). حسینی و همکاران به بررسی اثر دو نوع تمرین هوازی و تمرین با شدت بالا بر روی بیان ژن‌های ABCG5، ABCG4 و ABCG8 در زن‌های ورزشکار پرداختند. ۲۴ زن در سه گروه تمرین هوازی (۸ نفر)، تمرین با شدت بالا (۸ نفر) و کنترل (۸ نفر) به‌طور تصادفی تقسیم شدند. نتایج آن‌ها نشان داد یک جلسه تمرینات هوازی و با شدت بالا سبب بیان ژن‌های درگیر در فرآیند انتقال کلاسترول نسبت به گروه کنترل گردید اما تفاوت معناداری بین دو گروه تجربی مشاهده نشد (۱۵). رحمتی احمدآبادی و همکاران با بررسی اثر هشت هفته تمرین استقامتی و مصرف عصاره پسته وحشی بر بیان ژن ABCG8 بافت کبد در موش‌های ماده، افزایش معنی‌دار بیان این ژن را، متعاقب برنامه تمرینی دویدن روی تردمیل گزارش کردند (۲۷). از طرفی پژوهش‌ها نشان می‌دهد که با بهبود پروفایل لیپیدی متعاقب فعالیت‌های ورزشی که سبب سرکوب التهابات خواهد شد، بیان ژن‌های تأثیرگذار بر RCT از جمله ABCG8 افزایش می‌یابد (۷). در واقع با افزایش سطوح HDL و RCT، گیرنده‌های شبه گذرگاهی، CD14 و نیز مسیرهای به‌هم‌پیوسته‌ی سلولی تحریک می‌گردد که در نهایت سبب کاهش تحریک مسیرهای التهابی مانند NFkB برای تولید سایتوکاین‌های التهابی می‌شود. در نتیجه‌ی این فعل‌وانفعالات بیوشیمیایی افزایش بیان ژن‌های درگیر در تحریک RCT از جمله ABCG8 بالا می‌روند. پس احتمالاً التهاب که یک عامل بد درافزایش LDL و تری گلیسرید و کاهش HDL است سبب کاهش بیان ABCG8 می‌شود (۷). پژوهش‌های بسیاری نیز گزارش کرده‌اند که فعالیت‌های ورزش از جمله تمرینات مقاومتی و هوازی سبب افزایش HDL و

training on functional capacity, body composition and strength in post-coronary artery bypass graft cardiac patients. *Cardiovascular Nursing Journal*, 2(1):34-41.

9. Ghanbari-Niaki A., Ghanbari-Abarghooi S., Gholizadeh M., 2015. Heart ATP-Binding Cassette protein A1 and G1, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and Liver X Receptors Genes Expression in Response to intensive Treadmill Running and Red Crataegus pentaegyna (Sorkh valik) in Male Rats. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 7(2):29-33.

10. Ghanbari-Niaki, A., 2013. Visceral fat ABCG1, ABCG5 and visfatin gene expression in response to a treadmill running program with or without a liquid Pistachio-atlantica (Bene) extraction in female rats. *The Iranian Journal of Cardiac Surgery*, 5(2&3): 10-22

11. Ghanbari-Niaki, A., 2012. ABCG8 gene responses to 8 weeks treadmill running with or without Pistachia atlantica (Baneh) extraction in female rats. *International journal of endocrinology and metabolism*, 10(4): 604-609.

12. Gimbrone Jr M.A., 2016. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation research*, 118(4): 620-636.

13. Graham, H.L., 2019. Predicting Long-Term Mortality, Morbidity, and Survival Outcomes Following a Cardiac Event: A Cardiac Rehabilitation Study. *Rehabilitation Process and Outcome*, 8(4):11-29.

14. Hollings, M., 2017. The effect of progressive resistance training on aerobic fitness and strength in adults with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology*, 24(12): 1242-1259.

این پژوهش از رساله دکتری فریدا فاضل صادقی با کد اخلاق IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1398.013 استخراج گردید. نویسندگان این مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از شرکت‌کنندگان در این تحقیق اعلام می‌دارد.

منابع

1. Ahn N., 2016. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in cardiovascular disease: effect of exercise training. *Integrative Medicine Research*, 5(3): 212-215.

2. Alsabab Alavizadeh N., Rashidlamir A., 2019. Effects of Eight Weeks of Cardiac Rehabilitation Training on Serum Levels of Sirtuin1 and Functional Capacity of Post- Coronary Artery Bypass Grafting Patients. *Medical Laboratory Journal*, 13(2): 41-47.

3. Axmann, M., 2019. Cholesterol transfer at the plasma membrane. *Atherosclerosis*, 5(4):17-29

4. Chawla A., 2001. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science*, 294(5548): p. 1866-1870.

5. Durstine J.L., 2019. Physical Activity, Exercise, and Lipids and Lipoproteins, in Cardiorespiratory Fitness in Cardiometabolic Diseases. *Nutrients*, 5(4): 265-293.

6. Evenson K.R., 2002. Influence of retirement on leisure-time physical activity: the atherosclerosis risk in communities study. *American Journal of Epidemiology*, 155(8): 692-699.

7. Fitzgerald M.L., 2010. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation. *Atherosclerosis*, 211(2): p. 361-370.

8. Gaeini A.A., Sattarifard S., CafiZadeh S., Nejatian M., 2013. The comparison of eight weeks of combined and aerobic

23. Ngo Sock, E.T., 2014. Exercise training decreases gene expression of endo- and xeno-sensors in rat small intestine. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 39(10): 1098-1103.
24. Patel, S.B., 2018. ABCG5 and ABCG8: More than a defense against xenosterols. *Journal of lipid research*, 59(7): 1103-1113.
25. Pfaffl M.W., 2001. A new mathematic model for relative quantification in real-time RT- PCR. *Nucleic Acids Research*, 29(900): 2003-2007.
26. Pollock M.L., Franklin B.A., Balady G.J., chaitman B.L., fleg J.L., Fletcher B., 2000. Resistance Exercise in Individuals with and without cardio vascular Disease. *Circulation*, 101:828-833.
27. Rahmati-Ahmadabad, S., 2012 Effect of 8 Weeks Treadmill Running with or without Pistachia Atlantica Liquid Extraction on Liver ABCG8 Gene Expression and Cholesterol Level in Female Rat. *Iranian Journal of Health and Physical Activity*, 3(1):18-26
28. Ramezani, Z., 2017. The Effect of Eight Weeks Aerobic Exercise on the Atherogenic Ratio and ABCG8 Gene Expression in PBMC Globules of Overweight Women. *Iranian Journal of Diabetes & Obesity (IJDO)*, 9(3):15-29.
29. 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.
30. Rashidlamir, A., 2018. Effect of Cardiac Rehabilitation Training on ABCA1 Expression in Lymphocytes of Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Operation. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 20(6):36-48.
15. hosseini, s.m., 2017. Effect of hit and aerobic exercises on abcg4, abcg5 and abcg8 gene expression female athletes. *International conference on sports sciences*, 18(5):56-69.
16. Jafari, M., 2019. Effect of physical activity on prevention and treatment of atherosclerosis: focus on activity of ABCG5 and ABCG8 genes. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*, 21(3):56-74
17. Jafari, M., 2018. The effect of cardiac rehabilitation on ApoA1 and ApoB in men with coronary heart disease (CHD) after coronary artery bypass graft (CABG). *Medical Science Journal of Islamic Azad Univesity-Tehran Medical Branch*, 28(2): 117-123.
18. Khajei R., Haghghi A. H., Hamedinia M., Rashid Lamir A., 2017. Effects of Eight Week Aerobic Training on Monocytes ABCG5 Gene Expression in Middle-Aged Men after Heart Bypass Surgery. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*, 24(1):79-88.
19. Koba, S., 2016. Beneficial effects of exercise-based cardiac rehabilitation on high-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux capacity in patients with acute coronary syndrome. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 5(4): 34-45.
20. Lee, J.-Y., 2016. Crystal structure of the human sterol transporter ABCG5/ABCG8. *Nature*, 533(7604): 561-587.
21. Li, G., 2013. ATP-binding cassette transporters and cholesterol translocation. *IUBMB life*, 65(6): 505-512.
22. Meissner, M., 2010. Voluntary exercise increases cholesterol efflux but not macrophage reverse cholesterol transport in vivo in mice. *Nutrition & metabolism*, 7(1): 54-66.

- cholesteryl ester transfer protein (CETP) genotype. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 51(6): 774-778. Wood, P.D., 1991. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *New England Journal of Medicine*, 325(7): 461-466.
38. Yu X.-H., 2014. ABCG5/ABCG8 in cholesterol excretion and atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 428: 82-88.
39. Zeiaadini Dashtkhaki L., 2017. The Effect of Aquatic and Dryland Resistance Training on Peroxisome Proliferator Activated Receptor- α Gene Expression in Middle-aged Women's Peripheral Blood Mononuclear Cell after Coronary Artery Bypass Grafting. *Annals of Applied Sport Science*, 5(4): 13-22.
40. zeiaadini d.l., 2018. changes of atp-binding cassette transporter type g8 gene expression subsequent eight weeks of aquatic and dryland resistance training in middle-aged women's peripheral blood cells after coronary artery bypass grafting. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*, 8(5):56-68.
41. Zein A.A., 2019. ABCG5/G8: a structural view to pathophysiology of the hepatobiliary cholesterol secretion. *Biochemical Society Transactions*, 47(5): 1259-1268.
31. Rudkowska I., 2008. Polymorphisms in ABCG5/G8 transporters linked to hypercholesterolemia and gallstone disease. *Nutrition reviews*, 66(6): 343-348.
32. Ruiz-Ramie J.J., 2019. Effects of exercise on HDL functionality. *Current opinion in lipidology*, 30(1): 16-23.
33. Sharifirad, G., 2007. The relationship of physical activity in middle age and cardiovascular problems in old age in retired people in Isfahan, *The Horizon of Medical Sciences*, 13(2): p. 57-63.
34. Stender, S., 2014. The ABCG5/8 cholesterol transporter and myocardial infarction versus gallstone disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(20): 2121-2128.
35. Velamakanni, S., 2007. ABCG transporters: structure, substrate specificities and physiological roles. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 39(5-6): 465-471.
36. Wang N., 2008. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cholesterol and desmosterol efflux to HDL and regulate sterol accumulation in the brain. *The FASEB Journal*, 22(4): 1073-1082.
37. Wilund, K.R., 2002. Changes in high-density lipoprotein-cholesterol subfractions with exercise training may be dependent on