

اثر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان ژن ABCG5 مونوسیت‌ها در مردان میان‌سال پس از عمل بای‌پس قلبی

رامبد خواجه‌ای^{۱*}، امیرحسین حقیقی^۲، محمدرضا حامدی‌نیا^۲، امیر رشید لمیر^۳

۱. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نیشابور، گروه تربیت‌بدنی، نیشابور، ایران
 ۲. دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، سبزوار، ایران
 ۳. دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، مشهد، ایران

چکیده

تاریخ دریافت: ۹ اسفند ۱۳۹۴
 تاریخ پذیرش: ۲۱ تیر ۱۳۹۵

اهداف: بازتوانی قلبی از مهم‌ترین اقدامات جهت اثربخشی عمل جراحی قلب و کاهش عوارض آن در بیماران قلبی-عروقی است. تمرینات ورزشی به سبب کم‌هزینه و جذاب بودن مشوقی برای شرکت بیماران در این برنامه‌هاست. فعالیت ورزشی روی ترکیبات سلول خونی، به‌ویژه تعداد گلبول‌های سفید خون، سوخت‌وساز، متابولیت‌ها، پپتید و بیان ژن در انواع مختلف اثر دارد؛ لذا، هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان ژن ABCG5 مونوسیت‌ها در مردان میان‌سال پس از عمل بای‌پس قلبی است.

مواد و روش‌ها: جامعه آماری را ۲۰ مرد بیمار میان‌سال تشکیل دادند که قبلاً عمل بای‌پس عروق کرونر انجام داده بودند. این افراد، پس از انتخاب، به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل (۱۰ نفر) و تمرین هوازی (۱۰ نفر) تقسیم شدند. قبل و بعد از جلسه‌های تمرینی از آزمودنی‌های دو گروه خون‌گیری به‌عمل آمد. جداسازی مونوسیت‌ها به‌روش سانتیفریوژ و تخلیص m-RNA به‌وسیله Real-Time PCR انجام شد. داده‌ها با آزمون آماری تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری (نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶) تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: گروه تجربی در نتیجه هشت هفته تمرین هوازی افزایش معناداری در بیان mRNA ژن ABCG5 در مقایسه با گروه کنترل تجربه کردند.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد تمرین ورزشی به‌عنوان بخشی از مراحل بازتوانی قلبی در بیماران تحت عمل پیوند بای‌پس شریان کرونر با تحت تأثیر قراردادن بیان ژن ABCG5 که در سوخت‌وساز چربی درگیر است، فرایند انتقال معکوس کلسترول را بهبود می‌بخشد.

کلیدواژه‌ها:

تمرین هوازی، عمل بای‌پس عروق کرونر، ABCG5.

مقدمه

درصد از این اعمال جراحی قلب، به‌بای‌پس شریان کرونر اختصاص دارد [۳]. این بیماری در اثر تقابل عوامل سلولی و متابولیکی ایجاد می‌شود [۴] و با غلظت کلسترول تام (TC)، لیپوپروتئین کلسترول با چگالی پایین (LDL-C) و لیپوپروتئین کلسترول با چگالی بالا (HDL-C) مرتبط است [۵].

امروزه، پیوند عروق کرونر قلب (CABG) مداخله درمانی متداولی است. هر ساله بیش از دویست میلیون و بیست‌هزار عمل در بیماران مبتلا به بیماری کرونری قلب (CHD) انجام می‌گیرد [۱، ۲]. در ایران نیز سالانه بیش از بیست و پنج هزار جراحی قلب باز در مراکز مختلف درمانی انجام می‌شود که ۵۰-۶۰٪

3. Total cholesterol
 4. Low Density Lipoprotein- Cholesterol
 5. High Density Lipoprotein- Cholesterol

1. Coronary artery bypass graft
 2. Coronary heart disease

* نویسنده مسئول: رامبد خواجه‌ای

نشانی: نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نیشابور

تلفن: ۰۹۱۵۱۱۴۱۴۰۹

رایانه: r.khajeie@gmail.com

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۴، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۶، ص ۷۹-۸۸.

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

انجام شود، در ۴۰ تا ۵۰ درصد از موارد تنگی مجدد مشاهده می‌شود؛ ولی در کمتر از یک‌سوم این موارد عوارض بالینی تنگی ظاهر می‌شود. تنگی مجدد پدیده‌ای پیچیده است که عوامل زیادی در آن دخالت دارد. در بین عوامل بروز تنگی مجدد، دیابت شیرین، اتساع ناکامل تنگی، خاصیت ارتجاعی عروق، انسداد شریان کرونر قدیمی نزولی چپ و تنگی حاوی لخته شیوع بیشتری دارد [۱۲]؛ لذا، پس از عمل بای‌پس برنامه بازتوانی قلبی با هدف کاهش عوامل خطر ثانویه، بستری مجدد در بیمارستان، بهبود وضعیت عملکردی و کیفیت زندگی بیمار اجرا می‌شود که در نهایت به تأخیر یا کاهش مرگ بیماران می‌انجامد [۱۱].

یکی از اجزای اصلی برنامه بازتوانی قلبی، فعالیت ورزشی است. به نظر می‌رسد رایج‌ترین تمرین در مراکز بازتوانی قلبی، برنامه تمرین تداومی (هوازی) با شدت متوسط است که جهت افزایش توان هوازی یا ظرفیت عملکردی و کاهش توده چربی بیماران قلبی - عروقی بسیار توصیه شده است [۱۳]. اگرچه هنوز سازوکارهای دقیق و روشن این موضوع مشخص نیست، یکی از شناخته‌شده‌ترین سازوکارها در این زمینه، نقش مؤثر HDL در چرخه انتقال معکوس کلسترول است [۱۴]. فعالیت بدنی (حاد یا مزمن) و ورزش همچنین، روی ترکیبات سلول خونی، به‌ویژه تعداد گلبول‌های سفید خون، سوخت‌وساز، متابولیسم، پپتید و بیان ژن در انواع مختلف اثر دارد [۱۵]. بیان ژن ناشی از تمرین در بافت‌ها به‌ویژه در لکوسیت یکی از سازوکارهای تنظیم هموستاز بدن است. گزارش شده است که دویدن روی تردمیل با دو شدت ۸۰ و ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بر بیان ژن‌های سلول‌های سفید خون، تنظیم مثبت ۴۵۰ ژن و تنظیم منفی ۱۵۰ ژن نقش دارد [۱۷].

فرضیه‌های مختلفی در مورد تأثیر مصرف چربی‌های اشباع و کلسترول از طریق افزایش کلسترول سرم مطرح شده است که منجر به تشکیل پلاک‌های آتروم و تنگی عروق می‌شود. گزارش شده است که شدت ضایعات عروق کرونر در بیماران دارای افزایش کلسترول سرم زیادتر از حد طبیعی است و این موضوع در اغلب مطالعات در مورد افزایش چربی‌های خون نیز تأیید شده است [۱۶]. همچنین، نشان داده شده است که ورزش ژن‌های درگیر در سوخت‌وساز چربی را افزایش می‌دهد.

برخی محققان پاسخ خانواده انتقال‌دهنده‌های پروتئینی وابسته به ATP، به‌ویژه نوع A1 و G1، به انواع مختلفی از تمرینات ورزشی در انسان و حیوان را بررسی کرده‌اند [۱۷-۲۲]. [۵]. اما، با توجه به مطالعات انجام‌شده، تاکنون بیان ژن

از جمله سازوکارهایی که HDL ممکن است در برابر توسعه آترواسکلروز محافظت کند، نقش آن در فرایند انتقال معکوس کلسترول^۱ (RCT) است [۶]. انتقال معکوس کلسترول فرایندی ضدتصلب شریانی است و به جمع‌آوری کلسترول اضافی از بافت‌های پیرامونی، از جمله ماکروفاژهای دیواره سرخرگی و بازگرداندن آن‌ها به کبد، همراه با شکل‌گیری HDL گفته می‌شود [۷]. تشکیل HDL و فرایند نوآرایی آن پیچیده و نیازمند عوامل مختلفی است، مانند لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز^۲ (LCAT)، پروتئین انتقال‌دهنده کلسترول استر^۳ (CETP)، پروتئین حامل فسفولیپید لیپید^۴ (PLTP)، و انتقال‌دهنده‌های متصل به ATP^۵ [۵]. این انتقال‌دهنده‌های پروتئینی گستره متنوعی از سوپستراها از جمله، مواد قندی، آمینواسیدها، یون‌های فلزی، پپتیدها و تعداد زیادی از ترکیبات هیدروفوبیک و متابولیت‌ها را در عرض غشاهای برون و درون سلولی انتقال می‌دهد [۸]. مطالعات نشان داده است که چهار انتقال‌دهنده کلسترول خانواده انتقال‌دهنده‌های ABC اثر مهمی روی هموستاز کلسترول کل بدن و بیماری‌های قلبی - عروقی دارد. ABCA1 و ABCG1 به‌طور مستقل عمل و به حذف کلسترول اضافی از سلول‌ها، به‌ویژه ماکروفاژها کمک می‌کند. ABCG5 و ABCG8 به شکل هترودایمر است که جذب استرول را به‌وسیله روده محدود می‌کند و ترشح صفراوی کبدی را از کلسترول خون افزایش می‌دهد [۹]. درواقع، ABCG5 خروج کلسترول و سیستوسترول (استرول گیاهی) را جهت دفع، از انتروسیت به‌داخل مجرای روده بازمی‌گرداند و ترشح استرول صفراوی را در انسان میانجی‌گری می‌کند [۱۰]. آثار سودمند این انتقال‌دهنده‌ها روی هموستاز کلسترول، باعث می‌شود برای هدف‌های درمانی جهت پیشگیری از بیماری‌های قلبی - عروقی آترواسکلروتیکی اهمیت یابند [۹].

پژوهش‌ها نشان داده است بی‌حرکی، استرس، تغذیه نامناسب و کشیدن سیگار از جمله مواردی است که با تغییر در ترکیب بدنی، قدرت عضلانی و ظرفیت عملکردی، فرد را در معرض خطر گرفتگی شریان کرونر قرار می‌دهد و به‌موجب آن بیمار تحت عمل پیوند بای‌پس شریان کرونر جهت احیای عروق مسدود قرار می‌گیرد [۱۱]. نکته قابل توجه در این نوع درمان، بازگشت بیماری است که نیاز به درمان مجدد را الزامی می‌سازد. چنانچه شش ماه پس از آنژیوپلاستی، آنژیوگرافی

1. Reverse cholesterol transport
2. lecithin cholesterol acyl transferase
3. Cholesteryl ester transfer protein
4. Phospholipid transport protein
5. ATP binding cassette

۱. ظرفیت عملکردی آن‌ها کمتر از ۵ مت نباشد. هر مت بیانگر مصرف ۳/۵ میلی‌لیتر اکسیژن به‌ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در دقیقه است که بر اساس آزمون تعدیل‌شده بروس برآورد شد [۲].
۲. حداقل یک ماه از زمان عمل آن‌ها گذشته باشد و هیچ‌یک از معیارهای محدودکننده مذکور را نداشته باشند.

جدول ۱: مشخصات آزمودنی‌های گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	سن (سال)	وزن اولیه (کیلوگرم)	قد (سانتی‌متر)	BMI
کنترل	۵۷/۳±۴/۲۱	۷۱/۱۸±۵/۳۱	۱۶۶/۱۸±۴/۵۴	۲۵/۶±۱/۹۴
تمرین	۵۷/۷۵±۶/۴۹	۷۰/۰۸±۹/۲۷	۱۶۶/۴۰±۷/۲۷	۲۵/۵۶±۲/۶

اعداد به‌صورت میانگین±انحراف معیار نوشته شده است.

آنژین صدری ناپایدار، نارسایی قلبی جبران‌نشده، انفارکتوس قلبی طی چهار هفته گذشته، آریتمی‌های بطنی که ایجاد مشکلات کند [۱۰] نیز از معیارهای خروج از پژوهش بود. افراد پس از غربالگری به‌طور تصادفی در گروه کنترل (۱۰ نفر) و گروه بازتوانی (۱۰ نفر) قرار گرفتند.

پروتکل تمرینی

تمرینات هوازی به مدت هشت هفته (سه جلسه در هفته) شامل تمرین با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب بیشینه و به مدت ۱۰ تا ۲۰ دقیقه روی نوارگردان، سپس تمرین با ارگومتر دستی با شدت ۳۰ تا ۵۰ وات، به مدت ۸ تا ۱۰ دقیقه و پس از آن تمرین روی دوچرخه ثابت نیز با شدت ۳۰ تا ۵۰ وات و به مدت ۸ تا ۱۰ دقیقه، تحت کنترل پزشک (کنترل کامل فشارخون و الکتروکاردیوگرام قلب) انجام شد. در ابتدا و انتهای هر جلسه تمرین، بیمار با شدت ۵۰ تا ۵۵ درصد ضربان قلب بیشینه، به مدت ۵ دقیقه روی نوارگردان به گرم و سرد کردن خود پرداخت. جزییات برنامه ورزشی گروه تجربی در جدول ۲ ذکر شده است. بر اساس وضعیت و شرایط اولیه بیمار و نتایج تست ورزش که در پرونده بیمار ثبت شده بود، محدوده ضربان و سطح و شدت میزان سرعت روی نوارگردان و مقاومت یا وات دستگاه‌های ارگومتری دستی و دوچرخه ثابت برای هر بیمار روی برگه کنترل ورزشی پرونده وی ثبت شد. بین تناوب استفاده از وسایل، بیماران با توجه به شرایط هر آزمودنی ۵ تا ۱۰ دقیقه استراحت می‌کردند.

ABCG5 که نقش کلیدی در دفع کلسترول از بدن دارد [۲۳]، در پاسخ به تمرینات ورزشی به‌عنوان بخشی از فرایند بازتوانی قلبی در بیماران CABG بررسی نشده است. بررسی‌های انجام‌شده در این زمینه اغلب روی حیوان انجام شده است. قنبری نیکی و همکاران (۲۰۱۵) با بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی با شدت ۲۵ متر در دقیقه بر بیان ژن ABCG5 بافت چربی احشایی، کلیه، روده کوچک و کبد موش‌های صحرایی ماده گزارش کردند که بیان نسبی این ژن متعاقب تمرین افزایش می‌یابد [۵، ۲۴]. همچنین، گروهی از پژوهشگران گزارش کردند که متعاقب تمرین هوازی با شدت متوسط روی تردمیل (شش هفته دوییدن فزاینده از سرعت ۱۵ متر در دقیقه و شیب صفر درصد به مدت ۱۵ دقیقه در روز (دو هفته) تا ۶۰ دقیقه در روز با سرعت ۲۶ متر در دقیقه با شیب ۱۰ درصد (چهار هفته و پنج بار در هفته)، سطوح بیان ژن ABCG5 موش‌های ماده نژاد Sprague-Dawley کاهش یافت [۲۲].

طبق گزارش انجمن قلب آمریکا حدود ۸۵ درصد افرادی که به علت بیماری کرونری می‌میرند، ۶۵ سال یا بیشتر سن دارند. از طرفی، شیوع جنسیت مذکر در بیماران عمل‌شده بیشتر گزارش شده است. تحقیقات نشان داده است مردان در میان‌سالی بیش از زنان به بیماری عروق کرونر مبتلا می‌شوند [۲۵]. لذا، هدف از این پژوهش اثر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان ژن ABCG5 مونوسیت‌ها در مردان میان‌سال پس از عمل بای‌پس قلبی است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون بود (با توجه به اجرای تحقیق بر انسان و عدم امکان کنترل همه متغیرهای موجود، روش تحقیق از نوع تحقیقات نیمه‌تجربی است). این مطالعه در سال ۱۳۹۴ در مشهد انجام شده است. جامعه آماری شامل ۶۰ مرد بیمار میان‌سال بود که قبلاً عمل بای‌پس عروق کرونر انجام داده و به بیمارستان قلب جوادالائمه مشهد مراجعه کرده بودند. از بین آن‌ها ۲۰ داوطلب مرد با دامنه سنی ۵۰-۶۰ سال و واجد شرایط ورود به مطالعه انتخاب شدند. مشخصات آنتروپومتریکی آزمودنی‌ها در جدول ۱ آمده است.

پزشک متخصص ارزیابی‌های بالینی اولیه، بررسی شدت و میزان بیماری قلبی را انجام داد. پس از آن، افرادی که قبلاً عمل بای‌پس کرونر انجام داده بودند و از نظر سطح بیماری همگن بودند و از لحاظ قوای جسمانی آمادگی نسبی برای انجام تمرینات را داشتند با شرایط زیر در پژوهش وارد شدند:

جدول ۲. شرح برنامه تمرین هوازی

هفته‌ها / متغیر	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم	نوع وسیله	پروتکل
شدت (درصد)	۶۰ تا ۸۰	۶۰	۶۵	۶۵	۷۰	۷۵	۷۵	۸۰	نوارگردان	
مدت (دقیقه)	۱۰ تا ۲۰	۱۰	۱۲	۱۲	۱۴	۱۶	۱۸	۲۰		
شدت (وات)	۵۰ تا ۳۰	۳۰	۳۵	۳۵	۴۰	۴۰	۴۵	۵۰	تمرین هوازی ارگومتر دستی	
مدت (دقیقه)	۸ تا ۱۰	۸	۹	۹	۹	۹	۱۰	۱۰		
شدت (وات)	۵۰ تا ۳۰	۳۰	۳۵	۳۵	۴۰	۴۰	۴۵	۵۰	دوچرخه ثابت	
مدت (دقیقه)	۸ تا ۱۰	۸	۹	۹	۹	۹	۱۰	۱۰		

توضیحات: شدت فعالیت ورزشی روی نوارگردان (با تغییر مقدار کیلومتر/ مایل در ساعت) با توجه به درصد حداکثر ضربان قلب به دست آمده به هنگام تست ورزش و شدت ارگومتر دستی و دوچرخه ثابت از طریق مقاومت اعمال شده به دستگاه به وات تنظیم شد. ۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره حدود ۷۰ درصد اکسیژن مصرفی اوج (VO₂) است. گروه کنترل در مدت دو ماه هیچ گونه تمرین ورزشی نداشت.

روش‌های آزمایشگاهی و نمونه‌گیری

چهل و هشت ساعت قبل از شروع دوره تمرینی و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی از تمامی آزمودنی‌های دو گروه در حالت ناشتا به میزان ۱۰ سی‌سی از ورید بازویی نمونه‌گیری خونی انجام شد. نمونه‌های خونی در لوله‌های آزمایشی با ماده ضدانعقاد EDTA جمع‌آوری و به گروه بیوتکنولوژی دانشگاه فردوسی مشهد انتقال داده شد. جداسازی مربوط به بیان ژن در لوله‌های آزمایشی با ماده ضدانعقاد EDTA جمع‌آوری و به آزمایشگاه بیوتکنولوژی دانشگاه فردوسی مشهد انتقال داده شد و جداسازی مونوسیت‌ها به روش فایکول در این مرحله انجام شد [۱۳].

منتقل شد که در تیوپ قرارداشت و به مدت ۲ دقیقه و با سرعت بالا سانتریفیوژ شد. برای سنتز cDNA ۲۰۰ نانوگرم mRNA با استفاده از پرایمر اولیگو (dT) و کیت (Fermentas GmbH, St. Leon-Rot Real-Time-PCR) برای بیان نسبی ژن ABCG5، mRNA از روش استفاده شد. توالی پرایمرهایی که برای اندازه‌گیری ABCG5 [۲۷] و بتا‌کتین [۶] به کار رفت در جدول ۳ بیان شده است. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرز با دستگاه BIO RAD(C1000 TM Thermal Cycler) و در پلیت‌های ۹۶ چاهکی انجام شد.

جدول ۳. توالی الیگو نوکلئوتیدی پرایمرها

نام ژن	نوع	توالی پرایمرها
ABCG5	رفت	ccc aac tga agc cac tct g
	برگشت	gtg aag aaa ggc agc aga gg
B-Actin	رفت	cct atg ttc tca gca gct tc
	برگشت	gaa tct ctt gcc tgt ccc tg

تخلیص mRNA مونوسیت‌ها

مونوسیت‌ها درون نیتروژن مایع قرار گرفت و به صورت کامل با mortal & pestle خرد شد. برای به دست آوردن mRNA، در بافر RLT هموژنیزه شد. سپس همراه با نیتروژن مایع، در تیوپ میکروسانتریفیوژ RNase free، ۲ میلی لیتر ریخته شد و اجازه داده شد تا نیتروژن مایع تبخیر شود، ولی مونوسیت‌ها از حالت یخ‌زدگی خارج نشد. Lysate مستقیم به ستون QIAshredder

تجزیه و تحلیل آماری

برای سنجش تعداد کپی‌های ژن هدف و مرجع از روش Pfaffle [۲۲] استفاده شد. پس از تحلیل آزمایشگاهی نمونه‌های خونی، داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و استنباطی تحلیل شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک، از آزمون‌های پارامتریک، آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر برای بررسی تفاوت‌های بین گروهی و درون گروهی شاخص مورد نظر استفاده شد. برای تحلیل داده‌ها نیز از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. سطح معناداری در سطح آلفا $0.05 \leq P$ پذیرفته شد.

یافته‌ها

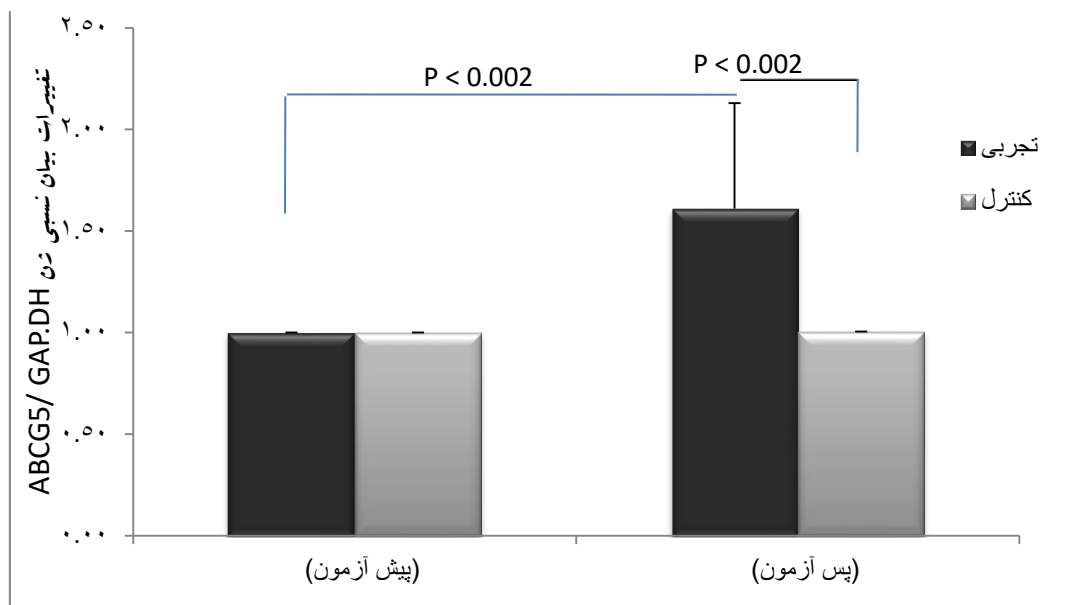
با توجه به نتایج آنالیز آماری داده‌های حاصل از Real Time PCR، تفاوت معناداری بین گروه‌های تجربی و کنترل ($F= ۱۳/۸۱$ و $P= ۰/۰۰۲$) در بیان ژن ABCG5 نشان داده

شد. همچنین، تفاوت معناداری در بیان ژن ABCG5 در اندازه‌گیری‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون در گروه تجربی مشاهده شد ($F= ۱۴/۰۳$ و $P= ۰/۰۰۲$) (جدول ۴).

جدول ۴. تغییرات بین گروهی بیان ژن ABCG5 متعاقب هشت تمرین هوازی

متغیر	تغییرات درون گروهی		تغییرات بین گروهی	
	مقدار F	سطح معناداری	مقدار F	سطح معناداری
ABCG5	۱۴/۰۳۶	۰/۰۰۲	۱۳/۸۱۸	۰/۰۰۲

همان‌طور که در شکل ۱ نیز مشاهده می‌شود، تغییرات بیان نسبی ژن ABCG5 در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری نشان می‌دهد.



شکل ۱. میانگین تغییرات بیان نسبی ژن ABCG5 در گروه‌های مورد مطالعه

ABCG5 مونوسیت‌ها را تحریک می‌کند. گزارش شده است که ژن ABCG5 در کبد و روده کوچک، روده بزرگ و شبکه مشیمیه، چربی احشایی [۵] و سلول‌های خونی [۲۶] بیان می‌شود. مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده است که هترودایمر ABCG8/5ABCG در محافظت بدن از استروئیدهای گیاهی و ترشح صفراوی کلسترول نقش تنظیمی دارد و این انتقال‌دهنده‌های وابسته به ATP برگشت استروئیدها را از قسمت داخلی به سمت خارج غشای پلاسمایی افزایش می‌دهد.

بحث

در پژوهش حاضر، تأثیر فعالیت ورزشی به‌عنوان بخشی از فرایند بازتوانی قلبی در بیماران تحت عمل عروق کرونر بر سازوکارهای درگیر در فرایند انتقال معکوس کلسترول، از جمله نقش تنظیمی ژن ABCG5 در نظر گرفته شده است. نتایج این مطالعه نشان داد که فعالیت ورزشی هوازی به مدت هشت هفته در دوره بازتوانی قلبی در مردان میان‌سال بیمار پس از عمل جراحی بای‌پس عروق کرونری افزایش معنادار بیان ژن

[۵]. نتایج دو مطالعه اخیر با نتایج پژوهش حاضر همخوانی داشت. بر اساس مشاهدات ما، پژوهش‌های صورت گرفته در این زمینه روی نمونه‌های انسانی محدود است. در این پژوهش‌های محدود اعضای دیگری از خانواده ABCG مطالعه شده بود؛ مثل پژوهش توفیقی و بابایی (۱۳۹۲) که گزارش کردند دوازده هفته تمرین منظم ورزشی، باعث افزایش معنادار بیان ژن ABCG1 سلول‌های خونی زنان چاق کم‌تحرک می‌شود [۳۲].

همچنین، در پژوهشی دیگر، رشیدلمیر (۲۰۱۲) با بررسی تأثیر تمرین مقاومتی بر بیان ژن ABCG1 نشان داد که تمرینات ورزشی مقاومتی موجب افزایش بیان ژن ABCG1 در سلول‌های PBMN زنان ورزشکار می‌شود [۷]. از طرفی، مطالعات انسانی که بیماران CABG را بررسی کرده باشد، بیشتر به نقش فعالیت بدنی در بهبود کیفیت زندگی از طریق ارزیابی عملکرد جسمی و قدرت عضلانی، عملکرد اجتماعی، سلامت ذهنی و روانی، همچنین ترکیب بدنی و پروفایل چربی در این بیماران توجه کرده‌اند [۲، ۱۱، ۳۰]. در این زمینه می‌توان به پژوهش عطارباشی و همکاران (۲۰۰۹) اشاره کرد که به بررسی تأثیر تمرینات هوازی و مقاومتی روی فاکتورهای ظرفیت عملکردی، پروفایل چربی سرم خونی، فشار خون و قدرت عضلات طی بازتوانی قلبی پرداختند. در این مطالعه یک گروه کنترل وجود داشت که فقط تمرینات هوازی انجام دادند و سه گروه دیگر ترکیبی از تمرینات هوازی و مقاومتی را انجام دادند. نتایج این مطالعه، بهبودی بیشتر در قدرت عضلانی متعاقب استفاده از روش تمرین درمانی ترکیبی را نشان داد. همچنین، تغییرات در سطح HDL سرم خونی نیز از لحاظ آماری معنادار بود [۳۳].

افضل آقایی و همکاران (۲۰۱۰) نیز به بررسی تأثیر بازتوانی قلبی بر تغییرات پروفایل چربی خون زنان و مردان ایرانی مبتلا به بیماری عروق کرونری پرداختند. پروتکل‌های بازتوانی مطالعه آن‌ها برای بیماران شامل ورزش‌های هوازی، راه رفتن سریع روی نوارگردان، رکاب‌زدن روی دوچرخه ثابت و تمرین با ارگومتر شانه به مدت ۲۴ جلسه درمانی بود. پس از ۲۴ جلسه بازتوانی قلبی فاکتورهای کلسترول، LDL، نسبت LDL/HDL و نسبت کلسترول به HDL تغییرات معنادار از لحاظ آماری نشان داد [۳۴].

مطالعات در زمینه اختلالات انسانی و مدل‌های حیوانی و کشت سلولی نشان داده است که چهار انتقال‌دهنده کلسترول خانواده ABC (ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8) اثر عمده‌ای بر هموستاز کلسترول کل بدن، همچنین بر بیماری‌های قلبی-عروقی دارد. رونویسی این چهار انتقال‌دهنده

لذا، به نظر می‌رسد این دو انتقال‌دهنده هترودایمر با روشی مشابه همانند دیگر خانواده انتقال‌دهنده‌های ABC جهت خروج کلسترول عمل می‌کند [۹]. کلسترول اضافی در ماکروفاژها در دیواره عروق خونی مربوط به مراحل اولیه آترواسکلروز است، و سطح‌های بالای کلسترول در این سلول‌ها به مرگ سلول در مراحل بعدی آترواسکلروز می‌انجامد [۲۸]. به‌همین دلیل، هموستاز کلسترول باید بسیار از طریق ارگان‌های کنترل شود که مانع ذخیره اضافی آن می‌شوند و یا ساخت آن را کاهش می‌دهند [۲۹].

برنامه‌های بازتوانی برای محدود ساختن آثار جسمی و روانی بیماری‌های قلبی-عروقی، کاهش خطر مرگ ناگهانی یا حمله مجدد قلبی، کنترل علائم ناشی از بیماری عروق کرونر و تثبیت یا معکوس کردن روند بیماری آترواسکلروز است. مطالعات انجام‌شده در این زمینه نشان می‌دهد میزان حوادث قلبی-عروقی در بیمارانی که ده سال پس از عمل CABG در برنامه بازتوانی قلبی جامعی شرکت کرده بودند، ۱۸ درصد بود؛ در مقایسه، این میزان در بیمارانی که از شرکت در بازتوانی قلبی سرباز زده بودند به ۳۵ درصد می‌رسید [۳۰].

تاکنون مطالعاتی که با هدف بررسی آثار فعالیت بدنی بر سازوکارهای تنظیم بیان ژن‌های درگیر در فرایند انتقال معکوس کلسترول از جمله خانواده انتقال‌دهنده‌های ABC و به‌ویژه نوع G انجام‌شده، اغلب روی حیوانات بوده است [۵، ۱۷، ۲۲، ۳۱]. در این زمینه گروهی از پژوهشگران گزارش کردند که سطح‌های بیان ژن ABCG5 موش‌های ماده نژاد Sprague-Dawley متعاقب تمرین هوازی با شدت متوسط روی نوارگردان (شش هفته دوییدن فزاینده از سرعت ۱۵ متر در دقیقه و شیب صفر درصد به مدت ۱۵ دقیقه در روز و به مدت دو هفته) تا ۶۰ دقیقه در روز با سرعت ۲۶ متر در دقیقه با شیب ۱۰ درصد (چهار هفته و پنج بار در هفته) کاهش یافت که با نتایج تحقیق حاضر همسو نیست [۲۲]. این امر ممکن است به دلیل تفاوت در مدت و شدت تمرین باشد.

در مطالعه‌ای دیگر، با بررسی تمرین ورزشی شدید بر بیان ژن ABCG5 بافت روده موش‌های ماده نژاد Sprague-Dawley، افزایش بیان این ژن متعاقب تمرین ورزشی (شش هفته دوییدن فزاینده از سرعت ۱۵ متر در دقیقه و شیب صفر درصد به مدت ۱۵ دقیقه در روز تا ۶۰ دقیقه در روز با سرعت ۲۶ متر در دقیقه با شیب ۱۰ درصد و پنج بار در هفته) گزارش شد [۳۱]. همچنین، در تحقیق دیگری قنبری نیکی و همکاران (۲۰۱۵) افزایش بیان نسبی ژن ABCG5 چربی احشایی را متعاقب تمرین هوازی روی نوارگردان گزارش کردند

با سیستم مشابهی به نام گیرنده هسته‌ای^۱ LXR/RXR تنظیم می‌شود. این رونویسی خود با استرول‌های درون سلولی و آگونیست‌های غیراسترولی به‌طور قوی تحریک می‌شود. این آثار مفید روی هموستاز کلسترول باعث شده است که این انتقال‌دهنده‌ها هدف‌های درمانی برای پیشگیری و معکوس کردن بیماری‌های قلبی-عروقی آترواسکلروتیکی اهمیت یابند [۹].

به‌نظر می‌رسد اغلب اختلالات آتروژنیکی رایج در انسان‌ها به‌دلیل آسیب انتقال‌دهنده‌های ABC یا سرکوب بیان ژنی آن‌هاست. متابولیت‌هایی که در بیماری‌های دیابت و اختلالات متابولیکی افزایش می‌یابند، بیان انتقال‌دهنده‌های ABC را با چند سازوکار کاهش می‌دهند. این امر منجر به افزایش بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود که از جمله شایع‌ترین این اختلالات است. این بیماران به‌طور نسبی به مداخله‌هایی که برای تنظیم رونویسی در افزایش انتقال‌دهنده‌های کلسترول ABC انجام می‌شود مقاومت می‌کنند. لذا، لازم است سازوکارهایی که انتقال‌دهنده‌های ABC را معیوب می‌کند یا مسیرهای سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد اختصاصی و به‌طور مستقیم هدف درمانی قرار گیرد [۹].

در مطالعه حاضر، هر چند تأثیر فعالیت ورزشی هوازی بر بیان گیرنده‌های تنظیمی انتقال‌دهنده‌های ABC اندازه‌گیری نشد، با توجه به مطالعات قبلی که افزایش بیان این گیرنده‌ها را متعاقب تمرینات ورزشی گزارش کرده‌اند [۱۷، ۱۸، ۲۰]، می‌توان چنین استنباط کرد که احتمالاً تمرینات ورزشی با تنظیم مثبت گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پراکسیزوم^۲ (PPARs) که نقش مهمی در تنظیم بیان ژن‌های درگیر در تردد کلسترول سلولی دارد [۲۵] سطوح بیان ژن خانواده انتقال‌دهنده‌های وابسته به ATP را تحت تأثیر می‌دهد. در واقع، فعالیت α PPAR بیان چند ژن کلیدی رمزگذاری شده برای پروتئین‌های درگیر در سوخت‌وساز HDL-C را تحت تأثیر قرار می‌دهد. PPARs «انتقال معکوس کلسترول» را با تسریع انتشار کلسترول از سلول‌های محیطی و افزایش برداشت آن به کبد افزایش می‌دهد که به‌واسطه مسیر افزایشی بیان عروقی گیرنده‌های HDL-C، انتقال‌دهنده جعبه‌ای متصل به ATP (ABC-I)، و گیرنده جاروب کلاس B نوع I (SR-BI) است. به‌طور کلی، فعالیت α PPAR روی نیمرخ چربی با افزایش ساخت HDL-C، تسریع جریان کلسترول و برداشت کبدی آن است که با افزایش اثر حفاظتی HDL-C، فواید درمانی

قابل توجهی فراهم می‌کند.

از طرفی، افزایش فعالیت α PPAR بیان لیپوپروتئین لیپاز و آپولیپوپروتئین A-V (apo A-I) را افزایش و هم‌زمان بیان apo C-III را در کبد کاهش می‌دهد. در نتیجه ذرات VLDL کاهش می‌یابد و سطوح تری‌گلیسریدهای پلاسما نیز پایین می‌آید [۳۶]. از این‌رو، یکی از عوامل بازدارنده فرایند آترواسکلروزیس شناخته شده است [۳۷]. همچنین بیان گیرنده X کبدی (LXR) را نیز افزایش می‌دهد [۳۸]. در این زمینه بوچر و همکاران (۲۰۰۸) گزارش کردند که بیان ژن‌های PPAR آلفا و گاما و LXR آلفا متعاقب هشت هفته تمرین با شدت کم، افزایش معناداری داشت [۲۰].

همچنین، در مطالعه‌ای پیشنهاد شده است که افزایش سطوح پروتئین و mRNA ژن α PPAR نیازمند دوره تمرینی طولانی حداقل به مدت شش هفته با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی است [۳۹]. لذا، با دقت در مطالب فوق و با توجه به اینکه رونویسی برخی ژن‌های خانواده انتقال‌دهنده ABC از جمله ABCG5 و درگیر در فرایند انتقال معکوس کلسترول، با سیستم هترودیمری به نام گیرنده هسته‌ای LXR/RXR تنظیم می‌شود [۹]. احتمالاً بیان ژن ABCG5 از طریق اثر تنظیمی مثبت این گیرنده‌ها متعاقب تمرینات ورزشی با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد، که در مطالعه حاضر نیز بررسی شد، در افراد CABG افزایش می‌یابد. همچنین، بر اساس اطلاعات منتشرشده ما در زمینه افزایش سطوح HDL در نتیجه این پروتکل تمرینی، به نظر می‌رسد در سازوکاری دیگر، افزایش تشکیل و نوسازی HDL به‌واسطه ژن‌های مختلف از جمله ABCG5 [۴۰، ۴۱] در پیشگیری از گسترش یا بازگشت بیماری اثر مطلوبی برجای گذارد.

از دیگر سازوکارهای تحریک‌کننده رونویسی ژن ABCG5، فاکتورهای رونویسی (HNF4a) و (GATA4) است [۴۲]. فاکتورهای تنظیم‌کننده رونویسی GATA (اعم از GATA-4، GATA-5، و GATA-6) نقش مهمی در تنظیم ژن‌های روده‌ای دارد [۴۳]. همچنین، گزارش شده است که تمرینات هوازی باعث افزایش بیان ژن‌های خانواده GATA می‌شود [۴۲]. هرچند در مطالعه حاضر، بیان ژن خانواده GATA اندازه‌گیری نشد، گزارش شده است که هشت هفته تمرین ورزشی روی نوارگردان (با شدت متوسط/ ۵ روز در هفته) باعث افزایش بیان ژن فاکتور رونویسی GATA می‌شود [۴۴] و به‌نظر می‌رسد یکی از دلایل احتمالی افزایش بیان ژن

3. Hepatocyte nuclear factor 4a
4. GATA-binding protein 4

1. Liver X receptor/ Retinoid X receptor
2. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

انتقال‌دهنده‌های ABC، انجام پژوهش‌هایی برای بررسی تأثیر تمرین بر این عامل اصلی و مهم در برداشت کلسترول و جلوگیری از جذب زیاد روده‌ای آن و افزایش ترشح کلسترول صفراوی، در جوامع امروز ضروری است که افراد زیادی از آترواسکلروزیس رنج می‌برند و بعضی مجبور به انجام عمل جراحی بای‌پس عروق کرونری می‌شوند.

پیشنهاد می‌شود نقش فعالیت بدنی در قالب اصول روش‌های مختلف تمرینی بخش مؤثر و کارآمدی در مراحل بازتوانی بیماران CABG مورد توجه قرارگیرد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش بت کد اخلاقی IR.MEDSAB.REC.1395.20 از دانشگاه علوم پزشکی سبزوار اخذ شد. نویسندگان مراتب تشکر خود را از دانشگاه علوم پزشکی سبزوار و بیمارانی که با حضور و مشارکت جدی خود ما را در اجرای دقیق برنامه‌ها یاری کردند، اعلام می‌نمایند.

References

- [1] Masouleh SH, Ahmadi R, Monfared N, Kazemnejad A, Leili E. Chest drainage and its associated factors in patients who undergone coronary artery bypass grafting (CABG) surgery and admitted to the intensive care unit (icu). *Holistic nursing and midwifery (the journal of nursing and midwifery faculties guilan medical university)*, 2014; 24(73): 10-19. [in Persian]
- [2] Falahi A, Gaiene A. The effects of continuous and interval exercise training on quality of life in heart patients after Coronary Artery Bypass Graft surgery (CABG). *Sport Biosciences*, 2012; 10: 115-129. [in Persian]
- [3] Rigi F, Feizi A, Amirian Z, Naseri M, Salehi Sh. The effect of foot reflexology massage on physiological parameters in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Supplement Medicine*, 2014; (3): 865-875.
- [4] Sadeghi M, Pourmoghaddas Z, Yazdekhasti S, Amid S. Association between severity of coronary disease and apolipoproteins A and B. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2011; 13(2): 173-178. [in Persian]
- [5] Ghanbari-Niaki A, Zare-Kookandeh N, Deldar H, Zare-Kookandeh A, Baghaei-Tehrani R. 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*, 2013; 5: 9-15. [in Persian]
- [6] Chapman M.J. Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 2006; 111: 893-908.
- [7] Rashidlamir A. Investigation of the effect of aerobic and resistance exercises on peripheral blood mononuclear cells ABCG1 gene expression in female athletes. *JSSU*, 2012; 20(1): 1-9

ABCG5 و باعث تحریک خروج کلسترول و سیتواسترول (استرول گیاهی) از انتروسیت به داخل مجرای روده و میانجی ترشح استرول صفراوی در انسان [۱۰] از طریق تنظیم مثبت ناشی از این عوامل رونویسی باشد.

در این پژوهش فقط به بررسی تأثیرات تمرین منظم ورزشی روی سلول‌های خونی پرداختیم. ممکن است این تأثیرات مشاهده‌شده منعکس‌کننده تأثیرات مشابهی در سلول‌هایی نظیر سلول‌های چربی، سلول‌های کبدی، و سایر سلول‌هایی باشد که در سوخت‌وساز چربی نقش دارند.

نتیجه‌گیری

کشف ABCG8 و ABCG5 نتیجه جذابی در تحقیقات قلبی-عروقی است. چون هترودایمر ABCG5/ABCG8 نقشی کلیدی در دفع کلسترول از بدن دارد، این فرض منطقی به نظر می‌رسد که بیان بیش‌ازحد ABCG5 و ABCG8 انتقال معکوس کلسترول را افزایش و آترواسکلروز را کاهش می‌دهد. علی‌رغم روشن‌شدن تأثیر تمرینات ورزشی بر خانواده

- [8] Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Journal of Lipid Research*, 2001; 42: 1007-117.
- [9] Oram J, Vaughan A.M. ATP-binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease. *Circ Res*, 2006; 99: 1031-1043.
- [10] Duan L, Wang HH, Wang D QH. Cholesterol absorption is mainly regulated by the jejunal and ileal ATP-binding cassette sterol efflux transporters Abcg5 and Abcg8 in mice. *Journal of Lipid Research*, 2004; 45: 1312-1323.
- [11] Gaieni A, Sattarifard S, Cafizadeh S, Nejatian M. 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*, 2013; 2(1): 34-41.
- [12] Yusefnezhad K, Shabankhani B, Etemadinezhad S, Yazdani Cherati J, Masoomi S. Analysis of survival data in coronary artery disease patients after angioplasty using cox regression model. *J Mazand Univ Med Sci*, 2012; 22(86): 101-106. [in Persian]
- [13] Ghroubi S, Eleuch W, Abid L, Abdenadher M, Kammoun S, Eleuch MH. Effects of a low intensity dynamic-resistance training protocol using an isokinetic dynamometer on muscular strength and aerobic capacity after coronary artery bypass grafting. *Ann Phys Rehabil Med*, 2013; 56(2): 85-101. [in Persian]
- [14] Memar Moghadam M, Talebi Gorgany A. Compare total antioxidant capacity, oxidative stress and lipoprotein profile cycling athletes and non-athletes. *Sport and Biomotor Sciences*, 1389; 2 (4): 19-26. [in Persian]
- [15] Rashidlamir A, Ghanbari-Niaki A, Saadatia A. 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*,

- 2011; 4(2): 144-150.
- [16] Bidel Z, Hemmati R, Naserifar R, Nazarzadeh M, Delpisheh A. Evaluating the associations between some cardiovascular risk factors and coronary artery obstruction based on angiographic findings. *Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences*, 2014; 22(1): 147-154. [in Persian]
- [17] Ghanbari-Niaki A, Ghanbari-Abarghooi S, Gholizadeh M. 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*, 2015; 29-33. [in Persian]
- [18] Ghanbari-Niaki A, Ghanbari-Abarghooi S, Rahbarizadeh F, Zare-Kookandeh N, Gholizadeh M, Roudbari F, et al. Heart ABCA1 and PPAR- α genes expression responses in male rats: Effects of high intensity treadmill running training and aqueous extraction of black crataegus-pentaegyna. *Res Cardiovasc Med*, 2013; 1(5): 153-9.
- [19] Ghorbanian B, Ravassi A, Kordi M, Hedayati M, Ghasemnian A. The effects of eight weeks interval endurance robe training on lymphocyte ABCA1 protein expression, plasma apolipoprotein A-I and HDL-cin overweight and obese boy adolescents. *European Journal of Sports and Exercise Science*, 2012; 1(3): 70-76.
- [20] Butcher, Lee R, Thomas, Andrew, Backx, Karianne, et al. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPAR (gamma). *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2008; 40(7): 1263-70.
- [21] Zare- Kookandeh N, Deldar H, Ghanbari-Niaki A, Ansari-Pirsaraei, Z, Rahmati- Ahmadabad S, Raof Z. ABCG1 gene responses to treadmill running with or without Pistachio-Atlantica in female rats. *Iranian Journal of Health and Physical Activity*, 2012; 3(1): 1-6. [in Persian]
- [22] Ngo Sock ET, Farahnak Z, Lavoie JM. Exercise training decreases gene expression of endo- and xeno-sensors in rat small intestine. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*, 2014; 39: 1098-1103.
- [23] Shulenin S, Schriml LM, Remaley AT, Fojo S, Brewer B, Allikmets R, et al. An ATP-binding cassette gene (ABCG5) from the ABCG (White) gene subfamily maps to human chromosome 2p21 in the region of the Sitosterolemia locus. *Cytogenet Cell Genet*, 2001; 92: 204-208.
- [24] Ghanbari-Niaki A, Zare-Kookandeh N, Zare-Kookandeh A. ABCG5 gene responses to treadmill running with or without administration of Pistachio atlantica in female rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2014; 17: 162-171. [in Persian]
- [25] Mirzai A, Zavar Reza F. Rick factors in artery cronery diseases. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*, 2005; 48(88): 121-124. [in Persian]
- [26] Heimerl S, Langmann T, Moehle C, Mauerer R, Dean M, Beil F-U, et al. Mutations in the human ATP-binding cassette transporters ABCG5 and ABCG8 in sitosterolemia. *Human Mutation Mutation in Brief*, 2002; Online.
- [27] Pfaffl MW. A new mathematic model for relative quantification in real-time RT- PCR. *Nucleic Acids Research* 2001; 29(900): 2003-2007.
- [28] Maxfield FR, Menon AK. Intracellular sterol transport and distribution. *Current Opinion in Cell Biology*, 2008; 18: 379-385.
- [29] Shafaati M. 24S-hydroxy cholesterol. Studies on regulatory mechanisms behind its formation in the brain and its potential use ase a marker for neurodegeneration. Thesis for Doctoral Degree (Ph.D.), Department of Laboratory Medicine Division of Clinical Chemistry Karolinska Institutet Stockholm Sweden, 2010.
- [30] Siavoshi S, Roshandel M, Zare'ian A, Etefaqh L. The effect of cardiac rehabilitation care plan on the quality of life of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of Alborz University of Medical Sciences*, 1392; 2(4): 217-226. [in Persian]
- [31] Cote I, Ngo Sock T, Levy E, Lavoie J M. An atherogenic diet decreases liver FXR gene expression and causes severe hepatic steatosis and hepatic cholesterol accumulation: effect of endurance training. *Eur Nutr*, 2012; 394(459).
- [32] Tofiqhy A, Babaei S. Twelve weeks of aerobic training effect on gene expression in obese sedentary women ABCG1. *Sport and Biomotor Sciences* 1392, the fifth year, 10(2): 62-70. [in Persian]
- [33] Attarbashi Moghadam B, Tavakol K, Hadian MR, Bagheri H, Jalaei Sh. Phase III cardiac rehabilitation after CABG: Combined aerobic and strengthening exercise protocols. *International Journal of Therapy and Rehabilitation*, 2009; 16(8): 420.
- [34] Afzalaghaiee E, Hadian M, Attarbashi Moghadam B, Tavakol K, Zandparsa A, Jalaei S, et al. The effects of cardiac rehabilitation on changes in the lipid profile of iranian male and female with coronary artery disease refered to emam khomeini hospital complex. *MRJ*, 2010; 4(1 and 2): 45-49
- [35] Green ES. Effect of long-chain fatty acid on lipids on lipid metabolizing genes and high-density lipoprotein cholesterol production in cultured human and rat hepatocytes. University of Florida, 2006.
- [36] Singh MP, Pathak D, Sharma GK, Sharma CS. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs): A target with a broad therapeutic potential for human diseases: An overview. *Pharmacologyonline*, 2011; 2: 58-89.
- [37] Srivastava N. ATP binding cassette transporter A1 - key roles in cellular lipid transport and atherosclerosis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2002; 237: 155-164.
- [38] Wojcicka G, Jamroz-Wisniewska A, Horoszewicz K, Beltowski J. Liver X receptors (LXR α). Part I: Structure, function, regulation of activity, and role in lipid metabolism. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2007; 61: 736-759.
- [39] Russell AP, Feilchenfeldt J, Schreiber S, Praz M, Crettenand A, Gobelet C, et al. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator-1 and peroxisome proliferator- γ activated receptor- α in skeletal muscle. *Diabetes*, 2003 December; 52: 2874-2881.
- [40] Barter PJ. Hugh sinclair lecture: the regulation and remodeling of HDL by plasma factors. *Atherosclerosis*, 2002; 3: 39-47.
- [41] Zannis ViCA, Krieger M. Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *J Mol Med*, 2006; 84: 276-294.
- [42] Yu X, Qian K, Jiang N, Zheng X, Cayabyab F, Tang C. ABCG5/ABCG8 in cholesterol excretion and atherosclerosis.

Clinica Chimica Acta, 2014; 428: 82-88.

[43] Divine J, Staloch L, Haveri H, Jacobsen C, Wilson D, Heikinheimo M et al. GATA-4, GATA-5, and GATA-6 activate the rat liver fatty acid binding protein gene in concert with HNF-1a. Am J Physiol Gastrointest Liver

Physiol, 2004; 287: 1086-1099.

[44] Broderick T, Parrott C, Wang D, Jankowski M, Gutkowska J. Expression of cardiac GATA4 and downstream genes after exercise training in the db/db mouse. Pathophysiology, 2012; 19: 193-203.