ORIGINAL ARTICLE

Effects of Eight Weeks of High Intensity Interval Training Program on Gene Expression Factors Involved in Cholesterol Reverse Transport in Liver Tissue of Ischemic Rat

Hesam Parsa[1],
Yaghoub Mehri Alvar[2],
Fahimeh Erfani Aadab[3]

[1] Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu Ali Sina University, Hamadan, Iran
[2] PhD in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu Ali Sina University, Hamadan, Iran
[3] MSc in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu Ali Sina University, Hamadan, Iran

(Received December 13, 2020 ; Accepted February 15, 2021)

Abstract

Background and purpose: The present study aimed at exploring the effects of eight-week high intensity interval training (HIIT) program on gene expression factors involved in cholesterol reverse transport in liver tissue of ischemic rats.

Materials and methods: In this study, 28 Wistar Rats (250 ±20 g) were randomly divided into four groups: Ischemia (n=8), Placebo (n=8), Training (n=8), and Ischemia plus Training (n=8). Myocardial infarction was induced by ligation of left anterior descending coronary artery (LAD) for 30 minutes. High intensity interval training program (4 min of running at 85-90% VO2max and 2 min active recovery at 50-60% VO2max) was performed using treadmill for 8 weeks (three times a week /40 minutes).

Results: The expression levels of ABCG1 receptor gene and Apolipoprotein A1 significantly increased in high intensity interval training group compared to Ischemia group (P=0.008) and placebo group (P= 0.037). Also, the expression of Apolipoprotein 2 receptor gene showed significant increase in HIIT+ Ischemia group compared to Ischemia group (P=0.041) and placebo group (P=0.04). In addition, the expression of SR-BR receptor gene was found to increase in HIIT+ Ischemia group compared to the placebo group (P=0.028).

Conclusion: High intensity interval training in ischemic rats increases the key factors involved in reverse cholesterol transfer process and ultimately leads to an increase in HDL, which has a positive effect on prevention of atherosclerosis and ischemia.

Keywords: myocardial ischemia, cholesterol reverse transport, high intensity interval training, apolipoprotein

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (196): 11-22 (Persian).

* **Corresponding Author: Hesam Parsa -** Faculty of Sport Sciences, Bu Ali Sina University, Hamadan, Iran
(E-mail: h.parsa@basu.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-06]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره 196 اردیبهشت سال 1400 (22-11)

تاثیر هشت هفته تمرین اینتروال شدید بر بیان ژن عوامل درگیر در انتقال معکوس کلسترول بافت کبد در رت های صحرایی ایسکمی شده

حسام پارسا[1]
یعقوب مهری الوار[1]
فهیمه عرفانی آداب [1]

چکیده

سابقه و هدف: پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین ورزشی بر بیان ژن عوامل درگیر در انتقال معکوس کلسترول در رت‌های صحرایی ایسکمی شده انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی 28 سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (250-200 گرم) به صورت تصادفی در 4 گروه شم، ایسکمی، تمرین و تمرین - ایسکمی قرار گرفتند. انفارکتوس میوکارد با بستن شریان کرونری نزولی چپ به مدت30 دقیقه انجام شد. برنامه تمرینی اینتروال شدید (هر تناوب شامل 4 دقیقه دویدن با شدت خیلی بالا، تقریبا 85 تا 90 درصد VO_2max و 2 دقیقه ریکاوری فعال، تقریبا با شدت 50 تا 60 درصد VO_2max) روی تردمیل به مدت 8 هفته هر هفته 3 روز و هر روز به مدت 40 دقیقه اجرا شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بیان ژن گیرنده ABCG1 و آپولیپوپروتئین1 در تمرین تناوبی شدید افزایش معناداری نسبت به گروه ایسکمی (P =0/008) و گروه شم داشت (P =0/037). بیان ژن گیرنده آپولیپوپروتئین2، در گروه تمرین تناوبی شدید+ ایسکمی به نسبت سایر گروه‌ها افزایش داشته است اما این افزایش فقط نسبت به گروه‌های ایسکمی (P =0/041) و شم (P =0/04) می‌باشد. در رابطه با بیان ژن گیرنده SR-BI نتایج نشان داد که گروه تمرین تناوبی شدید+ایسکمی به نسبت سایر گروه‌ها افزایش داشته است اما این افزایش معنادار فقط نسبت به گروه شم (P =0/028) می‌باشد.

استنتاج: تمرین تناوبی شدید در رت‌های ایسکمی شده سبب افزایش عوامل کلیدی درگیر در روند انتقال معکوس کلسترول می شوند که در نهایت منجر به افزایش HDL شده، که اثر مثبتی بر پیشگیری از آترواسکلروز و ایسکمی دارد.

واژه های کلیدی: ایسکمی میوکارد، انتقال معکوس کلسترول، تمرین تناوبی شدید، آپولیپوپروتئین

مقدمه

عوامل زیادی در بروز و گسترش آترواسکلروز نقش دارد که مهم‌ترین آن کلسترول در گردش خون است(1). هنگامی‌که مقدار آن درخون افزایش می‌یابد، لیپوپروتئین کم چگالی (C-LDL) در ارتباط با گونه‌های واکنش‌پذیر

مولف مسئول: حسام پارسا - همدان: چهارراه پژوهش، دانشگاه بوعلی سینا، گروه فیزیولوژی ورزشی E-mail:h.parsa@basu.ac.ir
1. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا همدان، همدان، ایران
2. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا همدان، همدان، ایران
3. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا همدان، همدان، ایران
تاریخ دریافت : 1399/9/23 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1399/10/25 تاریخ تصویب : 1399/11/27

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-06]

اکسیژن، آن را تعدیل می‌کند. در نتیجه لیپوپروتئین کم چگالی اکسیداز شده سریعا به وسیله ماکروفاژهای دیواره عروق برداشت می‌شود. این ماکروفاژهای مملو از لیپید، به عنوان سلول‌های فوم شناخته می‌شوند که عامل اصلی پلاک‌های آترواسکلروز هستند(2). از آن‌جا که سلول‌های پستانداران نمی‌توانند کلسترول اضافی را کاهش دهند، لذا حذف کلسترول اضافی داخل سلولی ضروری است. ذرات لیپوپروتئین پرچگالی (HDL) قادر به حذف کلسترول اضافی از سلول‌های محیطی از طریق انتقال معکوس کلسترول هستند. انتقال معکوس کلسترول (cholesterol reverse transport) به فرایند جمع‌آوری کلسترول اضافی از بافت‌های پیرامونی از جمله ماکروفاژهای دیواره سرخرگی و بازگرداندن آن‌ها به کبد برای پاکسازی از طریق صفرا و یا دفع آن از طریق مدفوع گفته می‌شود که در این مرحله ABCA1 نقش مهمی ایفا می‌کند. این فرایند، به ویژه برای ماکروفاژها در پلاک‌های آترواسکلروتیک مهم است(۴،۳).

رابطه معکوس بین مقادیر HDL پلاسما و خطر آترواسکلروزیس نشان‌دهنده نقش HDL و گیرنده‌های آن در پذیرش انتقال کلسترول است. برداشت کلسترول‌های اضافی از سلول‌های فوم ماکروفاژ به‌وسیله HDL و آپولیپوپروتئین‌های اساسی‌اش (Apolipoprotein A-I) یکی از کلیدی‌ترین مکانیسم‌های محافظتی HDL در مقابل آترواسکلروزیس است(5). تحقیقات زیادی به بررسی قش لیپوپروتئین‌ها در خروج کلسترول از سلول پرداخته‌اند و مشخص شده است که پذیرنده ترجیحی کلسترول و فسفولیپید از پروتئین ناقل جعبه‌ای وابسته به آدنوزین تری‌فسفات (ATP-binding cassette protein A1)، APO A-I می‌باشد که آپولیپوپروتئین اصلی در HDL است. APO A-I بیش از 70 درصد پروتئین HDL و 30 درصد توده HDL را تشکیل می‌دهد(6) در ماکروفاژها، جذب لیپوپروتئین‌های اکسید شده از طریق گیرنده‌های نظافت چی (scavenger receptor class B type I) به اختصار (SR-BI)، منجر به فعال شدن رونویسی LXRها و القای ژن‌هایی مثل ABCA1 و آپولیپوپروتئینE شده که حذف کلسترول را از سلول تسهیل می‌کنند. علاوه بر این، پروتئین ترانسفرفسفولیپید که تعدیل‌گری در متابولیسم لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا بوده و در انتقال معکوس کلسترول نقش دارد، یک ژن هدف مستقیم برای LXR در ماکروفاژهاست و فعال شدن LXR التهاب را مهار می‌کند(7). در نهایت LXRها از دو طریق انتقال معکوس کلسترول را تحریک می‌کنند که عبارت‌اند از: 1- افزایش بیان ژن ABCA1 و 2- افزایش پذیرنده‌های کلسترول خارج سلولی در دسترس(8). اما ساز و کارها و مداخلاتی بر انتقال معکوس کلسترول اثرگذار است. یکی از این ساز و کارها و مداخلات، فعالیت‌های ورزشی می‌باشد. فعالیت بدنی از عواملی است که موجب تغییر در پروفایل‌های چربی خون به ویژه تغییر در HDL-C می‌شود(9). فعالیت بدنی با افزایش HDLو احتمالا تغییرات در ژن‌های درگیر در فرایند انتقال معکوس کلسترول نقش خود را در پیشگیری از بیماری‌های قلبی و عروقی اعمال می‌کند(10). تحقیقات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی می‌تواند به تغییرات مفیدی در نیمرخ لیپوپروتئین‌های خون از جمله کاهش تری‌گلیسیرید، LDL، VIDL و افزایش HDL با زیرمجموعه‌های آن منجر شود. در رابطه با ارتباط فعالیت ورزشی و انتقال معکوس کلسترول تحقیقات اندکی انجام‌شده است. خبازیان و همکاران (2011) نشان دادند که تمرین استقامتی باعث افزایش بیان ژن ABCA1 می‌شود که عامل کلیدی در خروج کلسترول از سلول است(11). همچنین Pinto و همکاران(2015) نشان دادند که 12 هفته فعالیت هوازی می‌تواند منجر به تسریع انتقال کلسترول به کبد و پیشگیری از تصلب شراین شود(12). در خصوص پاسخ و سازگاری اجزای اصلی مراحل انتقال معکوس کلسترول مطالعات اندکی وجود دارد و پژوهش‌های انجام‌شده در کشورمان بیش‌تر به بررسی بیان ژن‌های ABCA1 و ABCG1

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-06]

پرداخته‌اند. رشیدلمیر و همکاران(1390) نشان دادند که تمرین‌های مقاومتی و هوازی می‌توانند با افزایش در بیان ژن ABCG1 در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون زنان ورزشکار منجر به بهبود عملکرد انتقال معکوس کلسترول و در نتیجه فواید قلبی عروقی برای ورزشکاران گردد(13).

توفیقی و همکاران(2015) به این نتیجه رسیدند که تمرین هوازی می‌تواند با افزایش در بیان mRNA ژن عوامل درگیر در انتقال معکوس کلسترول زنان چاق، نقش مؤثری در پیشگیری از بیماری‌های قلب و عروق داشته باشد(14). همچنین حاجی قاسمی و همکاران(2018) به این نتیجه رسیدند که تمرینات مقاومتی سبک، احتمالاً می‌تواند در بیان ژن ABCA1 مؤثر و در نتیجه در بهبود انتقال معکوس کلسترول و پیشگیری از وقوع ایسکمی‌های بعدی مؤثر باشد(15).

تمرینات ورزشی، کیفیت زندگی، ظرفیت‌های عملکردی، التهاب و در کل سلامتی قلب را بهبود می‌بخشد، ولی ساز و کارهای درگیر در این رویدادها هنوز به‌طور کامل ناشناخته‌اند. در سال‌های اخیر علاقه به تحقیق در حوزه ایسکمی، سکته، ژنتیک و پاسخ بدن به فعالیت ورزشی افزایش‌یافته است و شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند سازگاری‌های فیزیولوژیکی ناشی از فعالیت‌های ورزشی با بیان ژن همراه هستند(16). نشان دادن بیان یا عدم بیان ژن‌های مرتبط با انتقال معکوس ناشی از تمرین ورزشی در بیماران ایسکمی جهت بهبود عملکرد و یا پیشگیری از آسیب‌های احتمالی قلبی عروقی ضروری به‌نظر می‌رسد. در خصوص مکانیسم‌ها و نقش فعالیت بدنی به‌دنبال ایسکمی میوکارد بر مکانیسم‌های مرتبط با متابولیسم کلسترول و انتقال معکوس کلسترول به‌طور خاص پژوهشی صورت نگرفته است. بنابراین هدف این مقاله، بررسی تاثیر هشت هفته تمرین ورزشی تناوبی شدید بر بیان ژن عوامل درگیر در انتقال معکوس کلسترول بافت کبد در رت‌های صحرایی ایسکمی شده می‌باشد.

مواد و روش‌ها

روش پژوهش حاضر از نظر اجرا تجربی و از نظر هدف یک مطالعه کاربردی می باشد. این مطالعه تجربی در کمیته اخلاق پژوهش پژوهشگاه علوم ورزشی ایران، طبق منشور و موازین اخلاق پژوهش وزارت علوم، پژوهش وفناوری بررسی و با کد IR.SSRI.REC.1396.134 تصویب و بر اساس راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. در این مطالعه 28 سر موش صحرایی نر ویستار (250-200 گرم، خریداری شده از دانشگاه علوم پزشکی ایران) مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات(4 گروه 7 تایی: کنترل جراحی(شم)، ایسکمی میوکارد، تمرین و تمرین -ایسکمی) در آزمایشگاه استاندارد جوندگان (چرخه 12 ساعت روشنایی -تاریکی و میانگین درجه حرارت 2 ± 22 درجه سلسیوس) با دسترسی آزادانه به آب و غذا در بیمارستان قلب و عروق شهید رجایی نگهداری شدند.

مدل ایسکمی - ریپرفیوژن و داروهای تزریقی: موش‌های صحرایی با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (50mg/kg) بیهوش شدند. پس از تراشیدن ناحیه قفسه سینه موش‌های صحرایی نر ویستار، برای انتوبه کردن بر روی تخت جراحی قرار گرفتند. بعد از انتوبه کردن به ونتیلاتور (Small Animal Ventilator, Harvard Model 683-USA) (با تواتر تنفسی 60 تا 70 تنفس در دقیقه و حجم جاری 15 ml/kg) وصل شد. برای حفظ دمای بدن موش های صحرایی در شرایط فیزیولوژیک (دمای 37 سانتی‌گراد) یک پد و لامپ حرارتی در زیر آنها قرار داده شد(17).

توراکتومی چپ در بین ناحیه بین دنده‌ای چهارم انجام شد، عضلات بین دنده‌ای و پری‌کارد جدا شدند تا قلب در معرض دید کامل قرار گیرد. انفارکتوس میوکارد با بستن شریان کرونری نزولی قدامی چپ (ligation of the left anterior descending coronary artery) به‌وسیله نخ بخیه پلی پروپیلن 0/6 در ناحیه 2 میلی‌متر پائین‌تر از منشا LAD انجام شد. انسداد موفق LAD با

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-06]

تغییرات الکتروکاردیوگرام (ECG) شامل بالا رفتن قطعه ST، تغییر رنگ و کینسیس اپکس و دیواره قدامی - جانبی تائید شد. 30 دقیقه بعد از بسته بودن LAD، ریپرفیوژن انجام شد و جریان خون دوباره به میوکارد تائید شد. سپس قفسه سینه و لایه‌های عضلانی با بخیه‌زدن بسته شدند. حیوانات بوپرونفرین (0/05 mg.kg ip) و پماد موضعی تتراسایکلین دریافت کردند. بعد از خارج کردن تراشه، حیوانات در زیر اکسیژن خالص قرار گرفته و گرم نگهداشته شدند تا زمانی که به شکل کامل به هوش بیایند. عمل جراحی شم نیز اجرا شد که حیوانات انتوبه شده و تنها تحت عمل توراکتومی قرار گرفته و هیچ‌گونه عمل بسته شدن LAD صورت نگرفت.

تمرین ورزشی و روش اجرای آزمون ورزشی

برنامه تمرینی روی تردمیل طراحی شده ویژه حیوان (ساخت شرکت دانش سالار ایرانیان. ایران. تهران)، 3 روز در هفته به مدت 40 دقیقه بود که شامل 5 دقیقه گرم کردن و سرد کردن با شدت 40 تا 50 درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2max) و 30 دقیقه دویدن تناوبی بود. هر تناوب شامل 4 دقیقه دویدن با شدت خیلی بالا (تقریبا 85 تا 90 درصد VO2max) و 2 دقیقه ریکاوری فعال (تقریبا با شدت 50 تا 60 درصد VO2max) بود. شدت تمرین در طی هفته‌ها بر اساس پژوهش‌های گذشته(18) و ارتباط بین سرعت دویدن و VO2max تنظیم شد. بنابراین، شدت تمرینی در هر هفته 0/02 m/sec افزایش می‌یافت(19). در گروه تمرین تداوم زیر بیشینه نیز براساس درصدی از حداکثر اکسیژن مصرفی (که به متر بر دقیقه تبدیل گردید) سه جلسه در هفته در هشت هفته (شدت فعالیت معادل 50 تا 55 درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) به تمرین پرداختند. کلیه جلسات تمرین ساعت 8 تا 13 انجام شد. زمان تمرین(علاوه بر سرعت تردمیل که هر هفته 0/02 m/sec افزایش می‌یافت) در هفته های اول 30 دقیقه و در هفته‌های پایانی به 60 دقیقه رسید(۱۸،۲۰).

روش اندازه‌گیری VO2max در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار: بر اساس مطالعه هویدال و همکاران، هر رت ابتدا به مدت 10 دقیقه با شدت 10 متر در دقیقه مرحله گرم کردن را سپری می‌کردند، سپس آزمون فزاینده ورزشی آغاز شد، هر دو دقیقه سرعت تردمیل 0/03 m/sec به‌صورت خودکار افزایش می‌یافت تا زمانی که رت‌ها قادر به ادامه فعالیت ورزشی نبودند. با توجه به‌سرعت نهایی به‌دست‌آمده در انتهای آزمون بیشینه و بر اساس مطالعه Høydal و همکاران سرعت مورد نظر در شدت‌های برنامه تمرینی به دست آمد(۱۸،۱۹). 48 ساعت پس از آخرین جلسه تمرین رت‌ها پس از 14ساعت ناشتایی، شبانه نمونه‌برداری بافت کبدی انجام شد و برای جمع‌آوری نمونه‌ها ابتدا حیوان با ترکیبی از داروی زایلازین (10 میلی‌گرم/کیلوگرم) و کتامین (75 میلی‌گرم/ کیلوگرم) به‌صورت تزریق درون صفاقی بیهوش می‌شد، سپس کبد رت‌ها از بدن آن‌ها جدا و در سرم فیزیولوژیک شست‌وشو داده شد تا خون موجود در آن همراه باکمی فشار دادن به‌طور کامل خالی گردد و سپس روی کاغذ فیلتر گذاشته شدند تا رطوبت آن گرفته شود و آماده وزن‌کشی شوند. کبد رت در ترازوی دیجیتالی با دقت 0/001 گرم وزن‌کشی شده سپس بلافاصله با استفاده از ازت مایع منجمد شده برای تلخیص RNA به فریزر با دمای 80- درجه سانتی‌گراد منتقل شدند.

در این مطالعه به‌منظور بررسی تغییرات بیان ژن متغییر وابسته تحقیق از تکنیک qRT-PCR استفاده شد. بدینمنظور ابتدا RNA سلول‌ها استخراج شد و سپس طی مراحلی به نام DNase I treatment، با DNaseI تیمار شد. در این روش در صورت وجود DNA اضافی در نمونه، DNA حذف می‌شود. درنهایت cDNA ساخته شد و واکنش‌های qRT- PCR انجام شد. استخراج RNA از بافت نمونه با استفاده از Qiazol (کیت Qiagen، آلمان) با توجه به توصیه سازنده استخراج شد. به‌منظور از بین بردن احتمالی آلودگی RNA با DNA از آنزیم DNase عاری از RNase استفاده شد. مقادیر لازم برحسب غلظت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-06]

RNA استخراج‌شده تعیین شد. بدین ترتیب به ازای یک میکروگرم RNA استخراج‌شده یک میکرولیتر DNase (Fermentase,1µl) و یک میکرولیتر بافر 10 x اضافه شد و حجم محلول با آب تیمار شده با DEPC به 10 میکرو لیتر رسانده شد. محلول حاصل به مدت 15 دقیقه در 37 درجه سانتی‌گراد انکوبه شد، سپس به مدت 15 دقیقه در 65 درجه سانتی‌گراد قرار داده شد تا آنزیم غیرفعال شود. غلظت RNA به روش اسپکتروفتومتری UV (Eppendorff، آلمان) تعیین شد. جهت ساخت cDNA به 1-0/2 میکروگرم RNA استخراج شده 1 میکرولیتر Oligo dt اضافه شد. حجم نهایی این مرحله باید 12 میکرولیتر باشد. بدین ترتیب اگر RNA غلیظ‌تر بود مقدار کم‌تری از آن برداشته شد و با آب تیمار شده با DEPC به حجم نهایی 12 میکرولیتر رسانده شد. واکنش به مدت 5 دقیقه در 70 درجه سانتی‌گراد قرار داده شد و سپس بلافاصله درون یخ گذاشته شد. به میکروفیوژ، 4 میکرو لیتر بافر X5، 2 میکرو لیتر dNTP و 1 میکرو لیتر RNasin اضافه شد تا حجم نهایی به 19 میکرولیتر برسد. محلول واکنش به مدت 5 دقیقه در 37 درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. یک میکرو لیتر آنزیم RT به واکنش اضافه شد و به مدت یک ساعت در 42 درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. برای متوقف کردن واکنش، میکروتیوب به مدت 10 دقیقه در دمای 70 درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. cDNA حاصل روی یخ قرار داده شد و تا زمان انجام واکنش PCR در فریزر 20- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای طراحی پرایمرها ابتدا توالی mRNA مربوط به ژن ApoA2، ABCG1، SR-BI و ApoA1 با استفاده از سایت NCBI استخراج شد. پرایمرها توسط نرم‌افزار کامپیوتری Allel ID ساخته شد و سپس هر پرایمر توسط نرم‌افزار BLAST جهت اطمینان از یکتا بودن محل جفت شدن پرایمرها مورد ارزیابی قرار گرفت.

پرایمرها توسط شرکت سیناکولن ساخته شد. در این تحقیق از ژن بتا اکتینین به‌عنوان کنترل داخلی استفاده شد. توالی پرایمر های موردنظر در جدول شماره یک نوشته شده است (جدول شماره 1).

جدول شماره 1: توالی پرایمر های موردنظر

Seq. (5-3)	متغیر	Name
5'-CTGACAGGTTGCCAAGC-3' 5'-CAGGAGATTCAGGTTCAGC-3'	Rat -ApoA1-F: Rat -ApoA1-R:	ژن ApoA1
5'-GTCACCATCTGTAGCCT-3' 5'-GCCTTCTCCATCAAATCCT-3'	Rat -ApoA2-F: Rat ApoA2-R:	ژن ApoA2
5'- GGAGGAAGAAAGGATACAAG-3' 5'- GGCATACCATTGATAAGGA-3'	Rat -ApoA2-F: Rat ApoA2-R:	ژن ABCG1
5'- CCTGTTTGTTGGGATGAA-3' 5'- TGTTACACTGCTCTGAATG-3'	Rat -SR-BI -F: Rat -SR-BI -R:	ژن SR-BI

هر واکنش PCR با استفاده از (PCR master mix Applied Biosystems) و SYBR Green در دستگاه (Applied Biosystems, Sequence) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. 40 سیکل برای هر چرخه Real-time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل 94 درجه سانتی‌گراد برای 15 ثانیه، 60 درجه سانتی‌گراد برای 30 ثانیه تنظیم شدند. برای تمامی ژن‌های مورد مطالعه نیز ژن رفرنس یعنی بتا اکتینین جهت به دست آوردن دمای مناسب Anneling گرادیان دمایی انجام شد. همچنین جهت بررسی efficiency پرایمرها، منحنی استاندارد اختصاصی هر ژن (سری‌های رقیق شده DNA) رسم گردید. نمودار Melting نیز جهت بررسی صحت واکنش‌های PCR انجام‌شده به‌صورت اختصاصی برای هر ژن و در هر بار از واکنش به همراه نمودار کنترل منفی جهت بررسی وجود آلودگی در هر واکنش مورد ارزیابی قرار گرفت. ژن مرجع تقریباً برابر بود. با استفاده از قرار دادن داده‌ها در فرمول‌های $\Delta\Delta Ct$ و $2^{-\Delta\Delta Ct}$ میزان بیان ژن هدف با ژن مرجع نرمال‌سازی شد.

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها

از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌های خام و توصیف داده‌ها استفاده شد. از آزمون شاپیرو- ویلک برای بررسی نرمال بودن داده‌ها در گروه‌های مورد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-06]

مطالعه و آزمون های آنالیز واریانس یک راهه و تعقیبی بونفرونی برای بررسی تفاوت بین گروه ها استفاده شد. سطح معنی‌داری برای کلیه آزمون‌های آماری α≤0/05 در نظر گرفته شد. تجزیه‌وتحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS21 و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Excel 2007 انجام گرفت.

یافته ها

بیان ژن

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه، برای تغییرات بیان ژن متغیرهای پژوهش در جدول شماره 2 آورده شده است. با توجه به مقدار F محاسبه شده و معنی‌دار بودن آن در سطح P≤0/05، تفاوت معناداری بین بیان ژن گیرنده آپولیپوپروتئین1 و 2، ABCG1 و SR-BI در گروه‌های مختلف پژوهش با 95 درصد اطمینان تایید شد.

برای بررسی اختلاف بین گروهی موردنظر از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد که نتایج آن در نمودار شماره 1 نشان داده شده است.

نتایج نشان داد که بیان ژن گیرنده آپولیپوپروتئین 1 در تمرین تناوبی شدید افزایش معنی‌داری نسبت به گروه ایسکمی (P =0/008) و گروه شم داشت (P =0/037). همچنین نتایج نشان داد که میزان بیان ژن گروه ایسکمی به نسبت سایر گروه‌ها کاهش داشت اما این کاهش نسبت به گروه شم معنادار نبود (P =0/9). همچنین گروه تمرین تناوبی شدید+ ایسکمی منجر به ایجاد تفاوت معنی دار نسبت به سایر گروه‌ها نشده است، هرچند نسبت به گروه شم افزایش اندکی داشته است اما این افزایش از نظر آماری معنادار نیست (P =0/9).

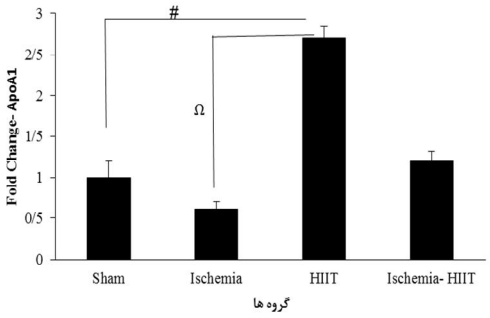
در رابطه با بیان ژن گیرنده آپولیپوپروتئین 2 نتایج نشان داد که گروه تمرین تناوبی شدید+ایسکمی به نسبت سایر گروه‌ها افزایش داشته است اما این افزایش فقط نسبت به گروه‌های ایسکمی (P =0/041) و شم (P =0/04) می‌باشد. در رابطه با گروه ایسکمی میزان بیان ژن نسبت به گروه شم کاهش جزیی داشته است که از نظر آماری معنی‌دار نیست (P =0/9).

نتایج مربوط به آزمون تعقیبی در میزان بیان ژن گیرنده ABCG1 و SR-BI در گروه‌های مورد مداخله نسبت به گروه شم در نمودار شماره 2 نشان داده شده است.

جدول شماره 2: بیان ژن متغیرهای پژوهش در چهار گروه شم، ایسکمی، تناوبی و ایسکمی+تناوبی در انتهای پروتکل

متغیرها	مجذور میانگین	درجه آزادی	ارزش F	سطح معنی داری
ABCG1	484/6	3	5/9	*0/004
ApoA1	417/6	3	5/3	*0/006
ApoA2	87/6	3	4/4	*0/014
SR-BI	61/2	3	3/8	*0/023

*: فاوت معنی‌دار در P<0/05

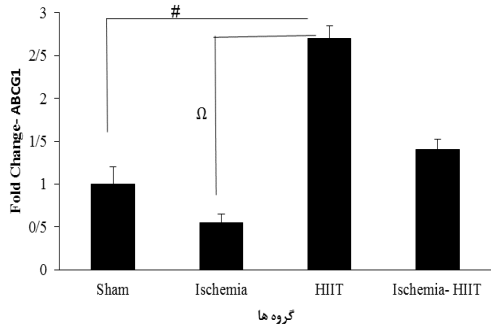


نمودار شماره 1: تفاوت میزان بیان ژن گیرنده ApoA1 و ApoA2 در گروه های مورد مداخله نسبت به گروه شم پس از 8 هفته و سطح معناداری برابر 0/001 بود.

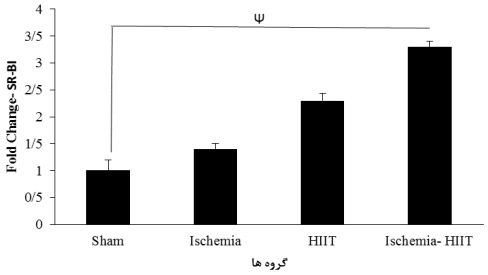
علائم مربوط به معنی‌داری بین گروه ها در سطح P <0/05

تمرین تناوبی - شم Ω تمرین تناوبی - ایسکمی

Ψ تمرین تناوبی/ ایسکمی - شم ≠ تمرین تناوبی/ ایسکمی - ایسکمی



[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-06]



نمودار شماره 2: تفاوت میزان بیان ژن گیرنده ABCG1 و SR-BI در گروه های مورد مداخله نسبت به گروه شم پس از 8 هفته و سطح معناداری برابر 0/001 بود.

علائم مربوط به معناداری بین گروه ها در سطح P<0/05

تمرین تناوبی - شم Ω تمرین تناوبی - ایسکمی

Ψ تمرین تناوبی/ایسکمی - شم ≠ تمرین تناوبی/ایسکمی - ایسکمی

نتایج نشان داد که بیان ژن گیرنده ABCG1 در تمرین تناوبی شدید افزایش معنی‌داری نسبت به گروه ایسکمی(P=0/004) و گروه شم داشت(P=0/019). همچنین نتایج نشان داد که میزان بیان ژن گروه ایسکمی به نسبت سایر گروه‌ها کاهش داشت اما این کاهش نسبت به گروه شم معنی‌دار نبود (P =0/9). همچنین گروه تمرین تناوبی شدید+ ایسکمی منجر به ایجاد تفاوت معنی‌دار نسبت به سایر گروه‌ها نشده است، هرچند نسبت به گروه شم افزایش اندکی داشته است اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نیست (P =0/9). در رابطه با بیان ژن گیرنده SR-BI نتایج نشان داد که گروه تمرین تناوبی شدید+ایسکمی به نسبت سایر گروه‌ها افزایش داشته است اما این افزایش معنادار فقط نسبت به گروه شم (P=0/028) می‌باشد. افزایش‌های مشاهده شده در گروه‌های ایسکمی (P=0/9) و تمرین تناوبی شدید نسبت به گروه شم جزیی می‌باشد که از نظر آماری معنی‌دار نیست (P=0/5).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که اختلاف معناداری بین چهارگروه در میزان بیان ژن ABCA1، SR-BI، APO A-II و APO A-I وجود دارد(P=0/001). به‌نظر می‌رسد تمرینات ورزشی تناوبی شدید در بیماران ایسکمی شده در انتقال معکوس کلسترول نقش مشهود و مشخصی داشته باشند. فعالیت‌های بدنی و ورزشی از طریق کاهش عوامل خطر سکته قلبی نقش مهمی در محافظت در برابر سکتهٔ قلبی ایسکمیک ایفا می‌کنند. با توجه به اثرات مفید فعالیت‌های بدنی و ورزشی بر کنترل وزن، فشار خون بالا، پروفایل لیپیدی و دیابت، گزارش شده است که فعالیت ورزشی می‌تواند به کاهش بروز سکتهٔ قلبی ایسکمیک و نتایج بهتر، پس از بروز سکته قلبی(بهبود در پروفایل لیپیی و انتقال معکوس کلسترول) منجر شود(21). پژوهش حاضر نشان داد بیان ژن گیرنده آپولیپوپروتئین 1 در گروه تمرین تناوبی شدید افزایش معنی‌داری نسبت به گروه ایسکمی (P=0/008) و گروه شم داشت (P =0/037). همچنین نتایج نشان داد که میزان بیان ژن گروه ایسکمی به نسبت سایر گروه‌ها کاهش داشت اما این کاهش (نسبت به گروه شم) معنی‌دار نبود (P =0/9). در رابطه با بیان ژن گیرنده آپولیپوپروتئین 2، نتایج نشان داد که گروه تمرین تناوبی شدید+ایسکمی به نسبت سایر گروه‌ها افزایش داشته است اما این افزایش فقط نسبت به گروه‌های ایسکمی (P =0/041) و شم (P =0/04) می‌باشد. افزایش گیرنده‌های آپولیپوپروتئینی نوع 1 و 2 در کبد رت‌های ایسکمی شده به‌دنبال هشت هفته تمرینات ورزشی مشهود و مشخص می‌باشد. نتایج پژوهش حاضر در متغیر آپولیپوپروتئین نوع 1 و 2 با نتایج تحقیق صفرزاده و همکاران (1387) و قربانیان و همکاران (1392) موافق و همسو است. صفرزاده و همکارانش در سال 1387 به بررسی تاثیر 12 هفته تمرین هوازی روی نوار گردان، بر بیان ژن ABCA1 و سطح APO A-I در بافت‌های (کبد، عضله دوقلو و قلب) موش ویستار پرداخته و نشان دادند که بیان ژن ABCA1 و سطح APO A-I در کبد و عضله دوقلوی گروه تجربی، به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود(13).

همچنین قربانیان و همکاران در سال 1392 در تحقیقی به بررسی تاثیر تمرین با طناب بر بیان ژن ABCA1،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-06]

میزان پلاسمای APO A-I و HDL-C در پسران نوجوان پرداختند و گزارش کردند که تمرین با طناب باعث افزایش بیان ژن ABCA1 و افزایش میزان APO A-I در لنفوسیت پسران نوجوان می‌شود(22). البته لازم به ذکر است در تحقیقات ذکر شده میزان بیان ژن این متغیرها به صورت تغییرات بیان ژن در سلول‌های لنفوسیتی ارزیابی شده است. یافته‌های مطالعه حاضر نیز نشان دادند که آپولیپوپروتئین‌ها در گروه‌های تمرینی(مخصوصا آپولیپوپروتئین1) افزایش داشته اما در گروه ایسکمی تغییر نداشته است و حتی کاهش غیرمعنی‌دار نیز داشته است.

یک ساز و کار برای تحلیل عدم افزایش آپولیپوپروتئین‌ها در گروه ایسکمی، به عملکرد این لیپوپروتئین برمی گردد و به تعداد آن بستگی ندارد. بیان ژن ABCA1 که مسئول اصلی انتقال کلسترول و فسفولیپید به آپولیپوپروتئین A-I است، از یک‌سو و افزایش غلظت پری بتا HDL که اولین محصول لیپدی شدن آن است از سوی دیگر، بر این امر دلالت دارند که آپولیپوپروتئین‌های A-I بیش‌تری در گروه ایسکمی لیپیددار شده‌اند. احتمالاً مکانیسمی برای این موضوع وجود داشته باشد که نیاز به تحقیق و بررسی بیش‌تری در آینده دارد. نتایج مربوط به بیان ژن گیرنده ABCG1 نشان داد که تمرین تناوبی شدید افزایش معنی‌داری نسبت به گروه ایسکمی (P =0/004) و گروه شم داشت (P =0/019). همچنین نتایج نشان داد که میزان بیان ژن گروه ایسکمی به نسبت سایر گروه ها کاهش داشت اما این کاهش نسبت به گروه شم معنی‌دار نبود (P =0/9). در رابطه با این‌که تمرینات ورزشی با چه مکانیسمی باعث افزایش بیان ژن ABCG1 و کاهش مقادیر آن‌ها در گروه ایسکمی می‌شود مکانیسم‌های احتمالی وجود دارند که در ادامه به آن‌ها اشاره خواهد شد. یافته‌های چند مطالعه نشان داده که مکانیزم اصلی افزایش بیان ژن ABCG ها فعال شدن گیرنده هسته‌ای LXR است(23). همچنین مطالعات نشان می‌دهند القای LXR به موش باعث افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 می‌شود و از این طریق دفع کلسترول از بدن را زیاد می‌نماید(24). از نظر فیزیولوژیکی، دلیل افزایش مقدار HDL-C پلاسمایی، افزایش تولید HDL کبدی و تغییر فعالیت آنزیم های مختلف مانند افزایش فعالیت LCAT، LPL و کاهش فعالیت لیپاز کبدی، به دنبال انجام فعالیت ورزشی است(25). در واقع فعالیت ورزشی با افزایش این آنزیم‌ها می‌تواند منجر به افزایش گیرنده‌های کبدی کلسترول (ABCG1) می‌شوند. البته نتایج نشان داد زمانی که ایسکمی ایجاد می شود میزان این گیرنده‌ها کاهش مییابد و (در صورت زنده ماندن فرد از سکته یا ایسکمی) این مساله می‌تواند اثرات زیانباری برای فرد داشته باشد. همچنین تمرینات ورزشی شدید احتمالا از طریق تغییر در سوخت و ساز چربی و متابولیسم فسفولیپیدها، بایوژنز میتوکندریایی و... بر انتقال معکوس کلسترول موثر هستند. به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی تناوبی شدید می‌تواند از طریق اثر مستقیمی که بر تولید گلوکز کبدی دارد و با افزایش اکسیداسیون چربی کبد و عضله که منجر به کاهش ذخایر چربی می‌شود، حساسیت به انسولین را افزایش دهد و از طرف دیگر منجر به بهبود روند انتقال معکوس کلسترول در کبد شود(26). در پژوهش حاضر نیز نشان داده شد که تمرین تناوبی شدید تاثیر معناداری بر تغییرات عوامل درگیر در انتقال معکوس کلسترول دارد.در رابطه با بیان ژن گیرنده SR-BI نتایج نشان داد که گروه تمرین تناوبی شدید+ایسکمی به نسبت سایر گروه‌ها افزایش داشته است اما این افزایش معنادار فقط نسبت به گروه شم (P =0/028) می‌باشد. افزایش‌های مشاهده شده درگروه‌های ایسکمی (P =0/9) و تمرین تناوبی شدید نسبت به گروه شم جزیی می‌باشد که از نظر آماری معنی‌دار نیست (P =0/5). نتایج پژوهش حاضر با نتایج پژوهش رحمت‌آبادی(1396) و حسنوند وهمکاران (1396) موافق و همسوست(۲۷،۱۰) و با نتایج عباسعلی‌زاده و همکاران (1396) مخالف و ناهمسوست(28). عباسعلی‌زاده و همکاران (1396) در پژوهش خود به این جمع‌بندی رسیدند که نتایج حاصل از وسترن بلات بیانگر کاهش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-06]

بیـان پـروتئین SR-B1 در افـراد بیمـار در مقایسـه بـا نمونه‌های کنترل بود. از دلایل احتمالالی این نتایج مغایر می‌توان به نوع مداخلات مربوطه اشاره کرد. در پژوهش حاضر از مداخله فعالیت ورزشی و ایسکمی با نمونه‌هـای حیوانی استفاده شده است اما در پـژوهش ذکـر شـده بـه بررسی بیماران قلب و عروقی پرداخته است. البته لازم به توضیح می‌باشد نتایج پژوهش حاضر در گروه ایسـکمی شده، با نتایج پژوهش عباسعلی زاده و همکـاران (1396) موافق و همسوست. SR-BI می‌تواند منجر به فعال‌سـازی آبشـار کینـازی شـود. افـزایش تولیـد مولکـول‌هـای سیگنالینگ محافظت‌کننده آرترواسکلروز، که این عمل از طریق تنظیم مجدد بیـان ژن نیتریـک اکسـاید (NOS) سنتاز اندوتلیالی انجام می‌گیرد و تحریک تولید این آنـزیم توسـط HDL، در نتیجـه فعـال‌سـازی آبشـار کینـازی بـه واسطه افزایش تمایل به گیرنده جاروبگر کلاس B نـوع I (SR-BI) اتفاق می افتد(26). در پژوهش حاضـر نیـز در گروهـی کـه آسـیب سـلولی و همزمـان مداخلـه ورزشـی دریافت داشـته انـد میـزان بیـان ایـن ژن بـه نسـبت سـایر گروه‌ها افزایش داشته است. البته لازم بـه توضـیح اسـت کـه سـایر مـداخلات نیـز منجـر بـه افـزایش گیرنـده SR-BI شده‌اند اما زمانی که مداخلات بـه‌صـورت ترکیبـی (ایسکمی+ فعالیت ورزشی) انجـام شـده اسـت منجـر بـه بیان ژن بیش‌تر این متغیر شده است. فعالیـت ورزشـی بـا فعال‌سازی مسیر پروتئین کیناز فعال‌کننده آدنوزین مونـو فسفات اکسیداسیون اسید چرب در سلول‌هـای عضـلانی را افزایش می‌دهد(29). در واقع نتایج تحقیقات مختلـف نشان داده است که تمرینات ورزشی به افزایش بیـان ژن عوامل درگیر در بایوژنز میتوکندریایی منجر می‌شود(30).

تغییرات سطح کلسترول می تواند در پـی دریافـت داروهای کاهندهٔ چربی ایجاد شود که در نتیجه می‌تواند به کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی- عروقی بیانجامد. علاوه بر درمان دارویی، اصلاح الگـوی زنـدگی، رژیم غذایی و استفاده از تمرینـات و ورزش‌هـای مـنظم نیز می‌تواند تاثیرات بسزایی در کاهش عوامـل مـرگ و میر داشته باشد. تمرینات ورزشی از طریق افـزایش بیـان ژن گیرنده‌های کبدی و همچنـین عامـل اصـلی خـروج کلسـترول از کبـد و درنهایـت گیرنـده HDL می‌توانـد نقش مهمی در کاهش بیماری‌های قلبـی- عروقـی ماننـد آترواسکلروزیس داشته باشد. یافته‌هـای ایـن مطالعـه بـه روشنی نشان دادند که تمرین تناوبی شدید در رت هـای ایسکمی شده سبب افزایش معنی‌دار در مراحـل کلیـدی رونـد انتقـال معکـوس کلسـترول و در نهایـت، افـزایش HDL می‌شـود کـه اثـر مثبتـی بـر پیشـگیری از بیمـاری تصلب شراین (آترواسکلروز) و ایسکمی دارد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از مـدیریت محتـرم، تمـامی مسـئولین و کارشناسان آزمایشگاه مرکز تحقیقات سلولی و ملکـولی دانشگاه ایران و سایر کسـانی کـه مـا را در انجـام مطلـوب ایـن پـژوهش یـاری دادند، سپاسگزاری می‌نماییم.

References

1. Shokrallahiia AR, Sadeghi H, Shirani S, Nejatian M. 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). Journal of Rehabilitation 2013; 14(2): 38-45 (Persian).
2. Poznyak AV, Wu WK, Melnichenko AA, Wetzker R, Sukhorukov V, Markin AM. Signaling pathways and key genes involved in regulation of foam cell formation in atherosclerosis. Cells 2020; 9(3): 584.
3. Rotllan N, Price N, Pati P, Goedeke L,

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-06]

Fernández-Hernando C. microRNAs in lipoprotein metabolism and cardiometabolic disorders. Atherosclerosis 2016; 246: 352-360.

4. Ono K, Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Kimura T. MicroRNAs and high-density lipoprotein cholesterol metabolism. Int Heart J 2015; 56(4): 365-371.
5. Lee RB, Thomas A, Backx K, Roberts A, Webb R, Morris K. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma. Medicine and Science in Sports and Exercise 2008; 40(7): 1263-1270.
6. Rosenson RS, Brewer BH, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J, et al. "Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. Circulation 2012; 125(15): 1905-1919.
7. Hao Y, Wang X, Zhang F, Wang M, Wang Y, Wang H, et al. Inhibition of notch enhances the anti-atherosclerotic effects of LXR agonists while reducing fatty liver development in ApoE-deficient mice. Toxicology and Applied Pharmacology 2020; 406: 115211.
8. Sato M, Kawata Y, Erami K, Ikeda I, Imaizumi K. LXR agonist increases the lymph HDL transport in rats by promoting reciprocally intestinal ABCA1 and apo AI mRNA levels. Lipids 2008; 43(2): 125-131.
9. Alipour Z, Moghadasi M. Effect of eight weeks aerobic training on renal function and cardiovascular risk factors in renal transplant recipients' women. Journal of Applied Exercise Physiology 2018; 13(26): 105-114 (Persian).
10. Rahmati Ahmadabad S, Shirvani H, Sobhani V. The long-term effects of intense periodic exercises and supplementation of flax seed oil on expression of genes involved in reverse cholesterol transmission in male rats. J Med Plants 2018; 4(64): 59-75 (Persian).
11. Khabazian BM, Ghanbari Niaki A, Rahbarizadeh F, Hosseini Kakhak SA, Jabari noughabi M. The Effect of 6 Weeks of Endurance Training onthe Expression of Hepatic ABCA1 in Male Wistar Rats. Journal on Sport Sciences 2008; 6:101-114 (Persian).
12. Pinto PR, Moura Rocco DDF, Okuda LS, Machado Lima A, Castilho G, da Silva KS, et al. Aerobic exercise training enhances the in vivo cholesterol trafficking from macrophages to the liver independently of changes in the expression of genes involved in lipid flux in macrophages and aorta. Lipids in Health and Disease 2015; 14(1): 109.
13. 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 (Persian).
14. Tofighi A, Rahmani F, Jamali Qarakhanlou B, Babaei S. The effect of regular aerobic exercise on reverse cholesterol transport A1 and apo lipoprotein aI gene expression in inactive women. Iranian Red Crescent Medical Journal 2015; 17(4): 26321 (Persian).
15. Hajighasemi A, Ravasi A, Kordi M, Rashidlamir A, Ghorghi A. Investigation of the effect of cardiac rehabilitation program on peripheral blood mononuclear cells abca1 gene expression in myocardial infractions patient. Journal of Knowledge & Health 2017; 11(4): 23-29 (Persian).
16. Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Am J Cardiol 2000; 86(12 A): 19L-22L.
17. Crosby JR, Kaminski WE, Schatteman G, Martin PJ, Raines EW, Seifert RA, et al.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-06]

Endothelial cells of hematopoietic origin make a significant contribution to adult blood vessel formation. Circ Res 2000; 87(9): 728-730.

18. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2007; 14(6): 753-760.
19. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients. Circulation 2007; 115(24): 3086-3094.
20. Zhao W, Zhao T, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Reactive oxygen species promote angiogenesis in the infarcted rat heart. Int J Expe Pathol 2009; 90(6): 621-629.
21. Wright D, Sutherland L. Exercise increases apelin expression in white adipose tissue: 646: May 27 3: 15 PM-3: 30 PM. Medicine & Science in Sports & Exercise 2009; 41(5): 38.
22. Ghorbanian B, Ravassi A, Kordi M R, Hedayati M. The Effects of Rope Training on Lymphocyte ABCA1 Expression, Plasma ApoA-I and HDL-c in Boy Adolescents. Int J Endocrinol Metab 2013; 11(2):76-81 (Persian).
23. Sabeva NS. Regulation of abcg5 and abcg8 sterol trasporters in biliary cholesterol elimination, reverse cholesterol trasport and dyslipidemia. University of Kentucky Doctoral Dissertations; 2011.
24. Mohammadi A, Mirzaei F, Moradi MN, Jamshidi M, Yari R, Ghiasvand T, Rezaii A, Oshaghi EA. Effect of flaxseed on serum lipid profile and expression of NPC1L1, ABCG5 and ABCG8 genes in the intestine of diabetic rat. Avicenna J Med Biochem 2013; 1(1): 1-6 (Persian).
25. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. N Engl J Med 1991; 325(7): 461-466.
26. Lee WJ, Kim M, Park HS, Sik Kim H, Jeon MJ, Oh KS, et al. AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPARα and PGC-1. Biochemical and biophysical research communications 2006; 340(1): 291-295.
27. Hasanvand B, Soori R, Choobine S, Akbarnejed A. The effect of eight weeks of high intensity interval training on gene expression of liver X receptors (LXR) in Wistar male rats. Yafte 2017; 19(4): 11-21 (Persian).
28. Abasalizadeh M, Nehzati P, Allahbakhshian M, Hamidpour M, Khadem Mabudi AA, Tabatabaie MR. The detection of Scavenger Receptor-B1 expression and its role on the function of platelets in patients with atherosclerotic disease. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2017; 14(2): 92-100 (Persian).
29. Cantó C, Auwerx J. PGC-1alpha, SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. Current Opinion in Lipidology 2009; 20(2): 98-105.
30. Gibala MJ, Little PJ, Essen MV, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, et al .Shortterm sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. The Journal of Physiology 2006; 575(3): 901-911.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-06]