

پژوهش‌های فیزیولوژی و مدیریت در ورزش

دوره ۱۲، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۹

ص ص: ۷۵ - ۸۹

اثر تمرینات تناوبی و تداومی بر بیان ژن‌های کبدی مربوط به انتقال معکوس کلسترول

محسن جعفری*^۱ - صدیقه جلالی^۲

۱. استادیار، گروه علوم ورزشی، واحد شیروان، دانشگاه آزاد اسلامی، شیروان، ایران. ۲. استادیار، گروه زیست‌شناسی،

دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۳/۱۱، تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۰۸/۰۱)

چکیده

دفع کلسترول اضافی از کبد به روده با فعالیت پروتئین‌هایی چون $LXR\alpha$ ، $LXR\beta$ ، $RXR\alpha$ و $ABCG5$ و $ABCG8$ صورت می‌گیرد که در پیشگیری از آتروسکلروز مؤثر است. در این تحقیق تأثیر تمرینات کم‌شدت تداومی (LIT) و پرشدت تناوبی (HIT) بر بیان ژن‌های این مواد در رت‌های نر ویستار پس از رژیم پرچرب بررسی شده است. پژوهش حاضر در دو مرحله چاق کردن (۱۳ هفته) و سپس تمرین (۱۲ هفته) انجام گرفت. گروه‌ها در مرحله تمرین شامل کنترل، تمرین HIT و تمرین LIT بودند. در پایان تمرینات میزان بیان ژن متغیرهای وابسته بررسی شد. تجزیه و تحلیل یافته‌ها نشان داد که میزان بیان ژن همه متغیرها به غیر از $ABCG8$ در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل به طور معناداری بیشتر بود ($P \leq 0.05$). در مورد $ABCG8$ به غیر از تفاوت غیرمعنادار گروه‌های کنترل با تمرین LIT ($P > 0.05$)، تفاوت بقیه گروه‌ها معنادار بود ($P \leq 0.05$). به طور کلی تمرینات HIT و LIT تأثیر مطلوبی بر بیان ژن‌های کبدی مربوط به انتقال معکوس کلسترول می‌گذارند و تأثیر تمرینات HIT بیشتر از LIT است.

واژه‌های کلیدی

انتقال معکوس کلسترول، تمرین استقامتی، تمرین شدید تناوبی، رژیم پرچرب، کبد.

مقدمه

کند. جهش در ژن ABCA1 موجب بیماری تانژیر می‌شود که با سطوح بالای کلسترول همراه است. این جهش ژنتیکی همچنین موجب التهاب می‌شود که به تشدید فرایندهای آتروژنیک می‌انجامد (۴،۵). از طرف دیگر، بیش‌بینی ABCA1 موجب کاهش آتروسکلروز می‌شود (۶). به‌علاوه خطر بیماری‌های قلبی عروقی در موش‌های دچار جهش در ژن‌های ABCG5 و ABCG8 بیشتر است (۷).

گیرنده‌های ایکس کبدی (LXR) به‌عنوان حسگرهای کلسترول شناخته می‌شوند که از طریق تحریک بیش‌بینی ژن‌های مربوط به RCT مانند ABCA1، ABCG1، ABCG5، ABCG8، پروتئین ناقل فسفولیپید (PLTP)^۷ و انواع آپولیپوپروتئین‌ها در پیشگیری از آتروسکلروز درگیرند (۸). گیرنده‌های LXR شامل انواع آلفا (LXR α) یا NR1H3 و بتا (LXR β) یا NR1H2 هستند. LXR α اغلب در کبد، روده کوچک، بافت چربی، کلیه، غدد فوق کلیه و ماکروفاژها وجود دارد، درحالی‌که LXR β در همه بافت‌های بدن یافت می‌شود. آنها برای تشکیل یک هتروداپمر به گیرنده ایکس رتینوئید (RXR)^۸ متصل می‌شوند. کمپلکس LXR/RXR با آگونیست‌های LXR و RXR مانند ۲۲-هیدروکسی کلسترول^۹ فعال می‌شود (۹). آگونیست‌های LXR به دو نوع طبیعی و مصنوعی تقسیم می‌شوند. آگونیست‌های طبیعی بیشتر شامل اکسی استرول‌ها هستند. متابولیسم آنها از متابولیسم کلسترول سریع‌تر است و سطوح آنها در بدن پایین است. سه منبع اصلی برای اکسی استرول‌ها وجود دارد: واکنش‌های آنزیمی، استرس اکسایشی و مواد غذایی (۱۰).

آتروسکلروز سازوکار اصلی حمله قلبی، سکنه و بیماری عروق محیطی است و به همین سبب مهم‌ترین ناتوانی و مرگ‌ومیر در سراسر به‌شمار می‌رود. تحقیقات نشان می‌دهد که لیپیدها به‌خصوص کلسترول نقشی محوری در پاتوژنز آتروسکلروز دارند (۱،۲). کلسترول نه‌تنها از اجزای ضروری غشای سلولی است، بلکه پیش‌ساز برخی هورمون‌ها و اسیدهای صفاوی نیز است که نقش‌های مهمی در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیک دارند. در شرایط طبیعی کلسترول در کبد ساخته می‌شود، درحالی‌که مقدار چشمگیری از کلسترول از رژیم غذایی نیز دریافت می‌شود. کلسترول در خون توسط لیپوپروتئین‌های پرچگال (HDL)؛ کم‌چگال (LDL) و خیلی کم‌چگال (VLDL)^۲ حمل می‌شود. در بین لیپوپروتئین‌ها LDL حامل اصلی کلسترول است و آن را از کبد به بافت‌ها حمل می‌کند، درحالی‌که HDL مسئول انتقال کلسترول اضافی از بافت‌های محیطی به کبد طی فرایند انتقال معکوس کلسترول (RCT)^۳ است. کلسترول برای حمل در LDL و HDL ابتدا به استر کلسترول تبدیل می‌شود. مولکول‌های زیادی مانند ناقلان جعبه‌ای متصل به آدنوزین تری فسفات (ABC)^۴، HDL و پروتئین ناقل استر کلسترول (CETP)^۵ درگیرند. ناقلان ABC پروتئین‌های غشایی‌اند که در انتقال لیپیدها، استرول‌ها و داروها از غشای سلول ایفای نقش می‌کنند. در بین آنها، ABCA1 و ABCG1 مسئول انتقال کلسترول آزاد در ماکروفاژها هستند (۳). به‌علاوه کلسترول آزاد از طریق ABCG5 و ABCG8 در کبد و روده منتقل می‌شود. CETP نیز می‌تواند از طریق اتصال به HDL کلسترول را به کبد منتقل

5. Cholesterol Ester Transfer Protein
6. Liver X Receptors
7. Phospholipid Transport Protein
8. Retinoid X Receptor
9. 22-Hydroxycholesterol

1. High Density Lipoprotein
2. Very Low-Density Lipoprotein
3. Reverse Cholesterol Transport
4. Adenosine Triphosphate (ATP) Binding Cassette Transporters

این ماده می‌تواند انتقال کلسترول از غشا به سیتوپلاسم را تنظیم کند. فعال شدن LXR می‌تواند NPC1L1 را افزایش دهد (۱۷).

توسعهٔ پلاک آتروسکلروزی، فرایند آهسته‌ای است که اغلب چندین دهه طول می‌کشد. به علت اهمیت چشمگیر بیماری‌های قلبی عروقی تحقیقات متعددی دربارهٔ فهم سازوکارهای مولکولی درگیر در این بیماری‌ها به مدت یک قرن در حال انجام است و هنوز به تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز است. با توجه به اینکه فعالیت گیرنده‌های LXR و RXR می‌تواند بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 را تحریک کند (۱۴)، در این تحقیق تأثیر تمرینات کم‌شدت تداومی (LIT)^۸ و پرشدت تناوبی (HIT)^۹ دویدن بر بیان ژن‌های LXR α ، LXR β ، RXR α ، ABCG5 و ABCG8 در رت‌های نر ویستار پس از رژیم پرچرب بررسی شده است.

روش‌شناسی

این مطالعه مورد تأیید کمیتهٔ اخلاق پژوهشگاه علوم ورزشی با کد IR.SSRI.REC.1395.115 است. با توجه به اینکه آزمودنی‌های گروه‌های این تحقیق را موش‌های صحرایی نر تشکیل می‌دادند که در محیط کنترل شده و در طرح پس‌آزمون تحت تأثیر متغیرهای مستقل (تمرینات LIT و HIT) قرار گرفتند، از این روش انجام کار از نوع تجربی اسو فقط در شرایط آزمایشگاهی محض است. موش‌های نر صحرایی نژاد ویستار از انستیتو پاستور آمل خریداری شدند. برای همهٔ آنها شرایط مناسب آزمایشگاهی فراهم شد. پژوهش حاضر در دو مرحله شامل مرحلهٔ چاق کردن و مرحلهٔ تمرین انجام گرفت که پس از گذشت یک هفته، به منظور سازگاری با محیط جدید، تمامی رت‌ها تا

سیتوکروم P450 (CYP11A1) آنزیمی در غشای میتوکندری است که می‌تواند تشکیل آگونیست‌های LXR را کاتالیز کند. گروه هیدروکسیل موجود در آگونیست‌های LXR موجب فعال شدن آن می‌شود (۱۱). از بین آگونیست‌های مصنوعی LXR، T0901317 و GW3965 بیشتر از بقیه استفاده شده‌اند و برای فعال کردن LXR مکانیزم دیگری دارند. از طرف دیگر، آنتاگونیست‌های کمی برای LXR وجود دارند که برخی از آنها گرانیل گرانیل پیروفسفات (GGPP)^۲ و اسید چرب غیراشباع چندگانه (PUFA)^۳ هستند (۱۲).

گیرنده‌های LXR نقش اساسی در تنظیم متابولیسم کلسترول شامل مصرف، جذب، خروج، انتقال و ترشح کلسترول ایفا می‌کنند. RCT فرایند اصلی خروج کلسترول در ماکروفاژ است و فعال شدن LXR بیان ژن ABCA1 و ABCG1 را برای توسعهٔ خروج کلسترول افزایش می‌دهد (۴،۱۳). دیگر پروتئین‌های ABC شامل ABCA12، ABCG5 و ABCG8 نیز با LXR تنظیم می‌شوند (۱۴). گیرندهٔ فعال‌شونده با تکثیرکنندهٔ پراکسیزوم (PPAR) نیز از طریق LXR موجب خروج کلسترول می‌شود (۱۵). LXR در التهاب نیز درگیر است. برخی پاتوژن‌ها طی فرایندی که با عامل ۳ تنظیمی اینترفرون (IRF3)^۵ تنظیم می‌شود، از طریق گیرنده‌های شبه‌گذرگاهی (TLR)^۶ موجب سرکوب بیان ژن کلسترول و جلوگیری از خروج کلسترول می‌شوند (۱۶). همچنین فعال شدن LXR فعالیت CYP7A1 را در کبد تحریک می‌کند که کلسترول را به اسیدهای صفراوی تبدیل می‌کند. پروتئین ۱ مشابه نیمین پیک C1 (NPC1L1)^۷ که در سلول‌های روده‌ای و کبدی وجود دارد، نقش مهمی در مصرف کلسترول دارد.

6. Toll Like Receptor
7. Niemann Pick C1 - Like Protein 1
8. Low Intensity Continuous Training
9. High Intensity Interval Training

1. Cytochrome P450
2. Geranyl Geranyl Pyrophosphate
3. Polyunsaturated Fatty Acid
4. Peroxisome proliferator-activated receptor
5. Interferon Regulatory Factor 3

سانتریفیوژ، دماسنج جیوه‌ای (ساخت ایران)، رطوبت‌سنج ساخت آلمان، ترازو با حساسیت بالا، لوله‌های فالکون و سایر دستگاه‌ها و وسایل ویژه آنالیز نمونه‌ها بود (۱۶).

حداکثر سرعت و توان هوازی رت‌های گروه تمرینی قبل از شروع برنامه ورزشی اصلی و بعد از یک هفته تمرین به‌عنوان مرحله آشنایی با نوار گردان با هدف برنامه‌ریزی دقیق‌تر با توجه به پروتکل استاندارد به شرح زیر اندازه‌گیری شد؛ بعد از ۱۰ تا ۲۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max})؛ سرعت نوار گردان هر ۲ دقیقه یک بار به میزان ۰/۰۳ متر بر ثانیه (۲ متر بر دقیقه) افزایش یافت تا حیوانات به واماندگی رسیدند. ملاک برای رسیدن به VO_{2max} رسیدن به واماندگی (دستیابی به حداکثر سرعت) بود. پس از به‌دست آوردن میانگین حداکثر سرعت در تمامی رت‌های گروه‌های تمرین، ۶۵٪ حداکثر سرعت ارزیابی‌شده به‌عنوان شدت موردنظر در گروه تمرین LIT (استقامتی) در هفته اول در نظر گرفته شد. مرحله گرم کردن شامل گرم به مدت ۳ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه و به‌دنبال آن به مدت ۲ دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه در نظر گرفته شد. همچنین پس از اجرای تمرین اصلی در هر گروه، پروتکل سرد کردن برای رت‌ها به مدت ۱ دقیقه، با شدت ۱۵ متر در دقیقه، و سپس به مدت ۲ دقیقه، با شدت ۱۰ متر در دقیقه، انجام شد. پروتکل تمرین LIT نیز با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و مدت ۱۵ دقیقه در هفته اول شروع شد و به‌تدریج به سرعت ۲۵ متر بر دقیقه و مدت ۳۱ دقیقه در هفته ۱۲ رسید. از هیچ‌گونه شوک الکتریکی یا تحریک دیگری به‌جز لمس کردن و مالیدن دم برای تحریک استفاده نشد (۱۸).

پروتکل تمرین HIT در هفته اول شامل ۷ تلاش ۱ دقیقه‌ای با سرعت ۳۱ متر بر دقیقه و استراحت فعال (در

رسیدن به میانگین سن ۶-۵ هفته و وزن اولیه ۱۲۸،۳۲ گرم از رژیم غذایی طبیعی استفاده می‌کردند که پس از ۱۳ هفته رژیم غذایی پرچرب (۴۰٪ چربی) در ۳ گروه تقسیم شدند. گروه‌های این پژوهش در مرحله دوم (تمرین) شامل گروه کنترل (N=5)، گروه تمرین HIT (N=5) و گروه تمرین LIT (N=5) بود (۱۸).

شاخص‌های تن‌سنجی مورد ارزیابی در تمامی گروه‌ها عبارت بودند از وزن و قد که قبل از شروع پروژه تحقیقاتی، پایان مرحله چاق کردن و پایان هفته ۱۲ تمرین در زمان مشخصی به‌صورت ماهانه برای همه رت‌ها اندازه‌گیری می‌شد. هر ۴ سر موش در یک قفس و در شرایط کنترل‌شده آزمایشگاهی (دمای محیطی با 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوای 50 ± 5 درصد با تهویه مناسب) نگهداری شدند. وزن موش‌ها به‌وسیله ترازوی دیجیتالی با حساسیت ۰/۰۱ گرم (ساخت کمپانی Sartorius آلمان) اندازه‌گیری شد. موش‌ها هر هفته یک بار وزن شدند (۱۸، ۱۹).

جیره غذایی پرچرب با ترکیبات ۴۰٪ چربی، ۱۳٪ پروتئین و ۴۷٪ کربوهیدرات تهیه شد و طی ۱۳ هفته تمامی موش‌های صحرایی از این رژیم استفاده کردند و پس از رسیدن به معیارهای چاقی، مرحله تمرین با رعایت رژیم غذایی پرچرب شروع شد. حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش در قالب گروه‌های ۸ سر موش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف به طول ۳۰ و عرض و ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد نگهداری شدند. غذای آزمودنی‌ها، از شرکت خوراک دام به‌پرور کرج تهیه شد. آب مورد نیاز حیوان به‌صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آنها قرار داده شد. ابزار گردآوری اطلاعات شامل مواد لازم برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های متغیرهای وابسته، ترمیمیل ۸ لاینه، دستگاه

برای بررسی بیان ژن‌های $LXR\alpha$, $LXR\beta$, $RXR\alpha$, $ABC5$ و $ABC8$ از تکنیک واکنش زنجیره پلیمرز (rtPCR) استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام گرفت، سپس اسیدریبونوکلیک RNA^2 کل از بافت‌ها استخراج و به اسیددزوکسی ریبونوکلیک مکمل (cDNA) تبدیل شد. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده بررسی شد (۱۸).

در تحقیق حاضر از آمار توصیفی برای طبقه‌بندی و تنظیم داده‌ها و تعیین شاخص مرکزی (میانگین) و شاخص پراکندگی (انحراف معیار) استفاده شد. به منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها که در نهایت تعیین‌کننده انتخاب آزمون‌های پارامتریک و غیرپارامتریک است، از آزمون شاپیروویلیک استفاده شد. در مورد متغیرهایی که توزیع داده‌های آنها طبیعی نبود، از آزمون کروسکالوالیس برای مقایسه سه گروه و از آزمون یومن‌ویتنی برای مقایسه جفتی گروه‌ها استفاده شد. آزمون‌های آنوای یکطرفه و تست تعقیبی LSD در مورد متغیرهایی استفاده شدند که توزیع داده‌های آنها طبیعی بود. همه تجزیه و تحلیل‌های آماری در نرم‌افزار IBM SPSS Statistics 23 انجام گرفتند.

یافته‌ها

نتایج آزمون شاپیروویلیک نشان داد که توزیع داده‌های $LXR\alpha$ و $LXR\beta$ طبیعی است ($P>0.05$) (جدول ۱)، در نتیجه از آزمون‌های پارامتریک آنوای یکطرفه و تست تعقیبی LSD برای تجزیه و تحلیل یافته‌های مربوط به این متغیرها استفاده شد (جداول ۳ و ۴). براساس نتایج آزمون آنوای یکطرفه مشخص شد که بین مقادیر میانگین $LXR\alpha$ در گروه‌های تحقیق تفاوت معناداری وجود دارد

بین هر تمرین شدید) انجام گرفت که به تدریج در هفته دوازدهم به ۱۰ تلاش ۱ دقیقه‌ای با سرعت ۵۵ متر بر دقیقه و استراحت فعال رسید. شدت به طور متوسط هفته‌ای ۲ متر بر دقیقه اضافه شد. پس از ۱۳ هفته استفاده از جیره غذایی پرچرب (۴۰٪)، پروتکل تمرینی شروع شد. تمرین ۵ روز در هفته و ۲ روز استراحت در بین این ۵ جلسه و برای ۱۲ هفته انجام گرفت (۱۸).

پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی نمونه‌گیری خون از موش‌ها در حالت ناشتایی و از ورید اجوف گرفته شد. موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (70 mg/kg) و زایلوزین ($3-5\text{ mg/kg}$) بی‌هوش شدند. نمونه‌های خون در لوله‌های فالكون جمع‌آوری و داخل یخچال نگهداری شد. نمونه‌های خون با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم یا پلاسما آن جداسازی و برای مراحل بعدی تحقیق (اندازه‌گیری متغیرهای مورد نظر) به فریزر با دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد انتقال یافت. برای هموژن کردن بافت مراحل زیر انجام گرفت: ۱. بافت مورد نظر از فریزر خارج و با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۰۱ گرم وزن‌کشی شد؛ ۲. بافت داخل لوله آزمایش فالكون ۱۵ قرار داده شد و به نسبت هر ۰/۵ گرم بافت مقدار ۲۰۰ میکرولیتر از محلول لیزکننده تک‌فازی روی آن ریخته شد؛ ۳. برای حفظ پروتئین‌های بافت، آپروتینین به آن اضافه شد؛ ۴. با استفاده از هموژنایزر به مدت پنج دقیقه با سرعت ۸۰۰۰ دور در دقیقه بافت هموژن شد؛ ۵. محلول به دست آمده به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد؛ ۶. محلول رویی به وسیله سمپلر به داخل میکروتیوب منتقل و رسوب باقیمانده دور ریخته شد.

($P=0/001$) به‌طور معناداری متفاوت‌اند؛ به‌طوری‌که بیشترین میزان بیان ژن $LXR\alpha$ در گروه تمرین HIT و کمترین میزان آن در گروه کنترل بود. در شکل ۱ نیز مقایسه میانگین گروه‌ها نشان داده شده است.

($P=0/000$)؛ بنابراین تجزیه و تحلیل یافته‌ها با آزمون تعقیبی LSD نشان داد که مقادیر میانگین $LXR\alpha$ بین گروه‌های کنترل با تمرین HIT ($P=0/000$)، کنترل با تمرین LIT ($P=0/022$) و تمرین HIT با تمرین LIT

جدول ۱. نتایج آزمون شاپیروویلک

متغیر وابسته	آماره	درجات آزادی	سطح معناداری
$LXR\alpha$	۰/۹	۱۵	۰/۱۱
$LXR\beta$	۰/۹	۱۵	۰/۱۱
$RXR\alpha$	۰/۸۶	۱۵	۰/۰۲۵
$ABCG5$	۰/۸	۱۵	۰/۰۰۳
$ABCG8$	۰/۷	۱۵	۰/۰۰۰

بود ($P=0/001$) و مقادیر $LXR\beta$ بین گروه‌های کنترل و تمرین LIT نیز از نظر آماری تفاوت معناداری داشتند ($P=0/014$)؛ از طرفی اگرچه مقادیر $LXR\beta$ در گروه تمرین HIT بیشتر از LIT بود، تفاوت معناداری بین مقادیر میانگین $LXR\beta$ بین این گروه‌ها مشاهده نشد ($P=0/14$).

آزمون انوای یکطرفه نشان داد که بین مقادیر میانگین $LXR\beta$ در گروه‌های تحقیق تفاوت معناداری وجود دارد ($F=10/254$ ، $P=0/003$)؛ بر این اساس نتایج آزمون تعقیبی LSD نشان داد که مقادیر میانگین $LXR\beta$ بین گروه‌های کنترل با تمرین HIT به‌طور معناداری متفاوت

جدول ۲. مقادیر میانگین و انحراف معیار متغیرهای وابسته

متغیر	گروه کنترل	گروه تمرین HIT	گروه تمرین LIT
$ABCG5$	$99 \times 10^{-5} \pm 24 \times 10^{-5}$	$79 \times 10^{-4} \pm 18 \times 10^{-4}$	$196 \times 10^{-5} \pm 21 \times 10^{-5}$
$ABCG8$	$37 \times 10^{-10} \pm 12 \times 10^{-10}$	$2389 \times 10^{-10} \pm 742 \times 10^{-10}$	$49 \times 10^{-10} \pm 37 \times 10^{-10}$
$LXR\alpha$	$1014 \times 10^{-10} \pm 189 \times 10^{-10}$	$5086 \times 10^{-10} \pm 1351 \times 10^{-10}$	$2516 \times 10^{-10} \pm 772 \times 10^{-10}$
$LXR\beta$	$378 \times 10^{-6} \pm 197 \times 10^{-6}$	$2273 \times 10^{-6} \pm 866 \times 10^{-6}$	$1602 \times 10^{-6} \pm 749 \times 10^{-6}$
$RXR\alpha$	$91 \times 10^{-8} \pm 28 \times 10^{-8}$	$3 \times 10^{-4} \pm 93 \times 10^{-6}$	$98 \times 10^{-6} \pm 21 \times 10^{-6}$

جدول ۳. تفاوت‌های بین گروهی براساس آزمون LSD

متغیر	برونداد آزمون LSD	مقایسه گروه‌های کنترل و HIT	مقایسه گروه‌های کنترل و LIT	مقایسه گروه‌های HIT و LIT
$LXR\alpha$ (normalized data)	اختلاف میانگین‌ها	407×10^{-9}	15×10^{-8}	257×10^{-9}
	خطای استاندارد	572×10^{-10}	572×10^{-10}	572×10^{-10}
	مقدار P	۰/۰۰۰	۰/۰۲۲	۰/۰۰۱
$LXR\beta$ (normalized data)	اختلاف میانگین‌ها	-19×10^{-4}	-12×10^{-4}	7×10^{-4}
	خطای استاندارد	4×10^{-4}	4×10^{-4}	4×10^{-4}
	مقدار P	۰/۰۰۱	۰/۰۱۴	۰/۱۴

آزمون یومن‌وتنی نشان داد که مقادیر میانگین $RXR\alpha$ بین گروه‌های کنترل با تمرین HIT، کنترل با تمرین LIT و تمرین HIT با تمرین LIT به‌طور معناداری متفاوت‌اند ($P \leq 0.05$)؛ به‌طوری‌که بیشترین میزان بیان ژن $RXR\alpha$ در گروه تمرین HIT و کمترین میزان آن در گروه کنترل بود.

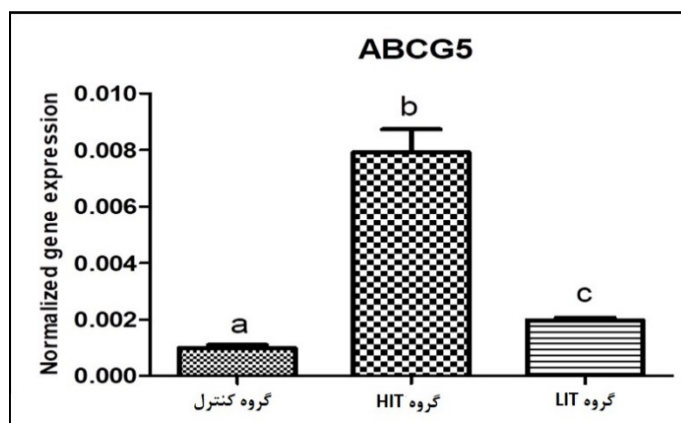
با توجه به نتایج آزمون شاپیروویلک، توزیع داده‌ها در مورد $RXR\alpha$ ، $ABCG5$ و $ABCG8$ طبیعی نبود ($P \leq 0.05$) (جدول ۱)، بنابراین آزمون‌های ناپارامتریک کروسکالوالیس و یومن‌وتنی برای آنالیز داده‌های مربوط به این متغیرها استفاده شدند. نتایج آزمون کروسکالوالیس نشان داد که بین مقادیر میانگین $RXR\alpha$ در گروه‌های تحقیق تفاوت معناداری وجود دارد ($P = 0.002$). نتایج

جدول ۴. تفاوت‌های بین‌گروهی براساس آزمون یومن‌وتنی

متغیر	برونداد آزمون یومن‌وتنی	مقایسه گروه‌های کنترل و HIT	مقایسه گروه‌های کنترل و LIT	مقایسه گروه‌های HIT و LIT
$RXR\alpha$ (normalized data)	مقدار U	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
	مقدار Z	-۲/۶	-۲/۶	-۲/۶
	P-value	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸
$ABCG5$ (normalized data)	مقدار U	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
	مقدار Z	-۲/۶۱۱	-۲/۶۱۱	-۲/۶۱۱
	P-value	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸
$ABCG8$ (normalized data)	مقدار U	۰/۰۰۰	۱۱	۱۱
	مقدار Z	-۲/۶۱۱	-۰/۳۱۳	-۲/۶۱۱
	P-value	۰/۰۰۸	۰/۸۴۱	۰/۰۰۸

غیرمعنادار گروه‌های کنترل با تمرین LIT ($P \leq 0.05$). تفاوت بقیه گروه‌ها معنادار بود ($P \leq 0.05$)، به‌طوری‌که بالاترین میزان بیان ژن این متغیر در گروه تمرین HIT و پایین‌ترین میزان آن در گروه کنترل بوده است.

تجزیه و تحلیل یافته‌ها در مورد $ABCG5$ نشان داد که مقادیر میانگین این متغیر بین هر سه گروه تفاوت معناداری داشت ($P \leq 0.05$)، به‌طوری‌که بیان ژن این ماده در گروه تمرین HIT بیشترین مقدار و در گروه کنترل کمترین مقدار را داشته است. در مورد $ABCG8$ نیز به‌غیر از تفاوت

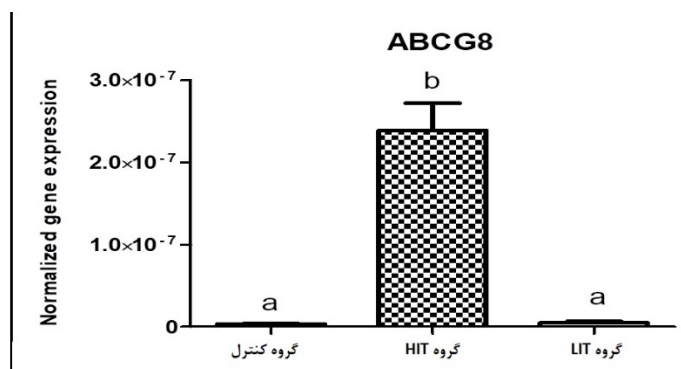


شکل ۱. میزان بیان ژن $ABCG5$ در گروه‌های تحقیق

بحث و نتیجه‌گیری

تجزیه و تحلیل نتایج تحقیق نشان داد که مقادیر میانگین بیان ژن $LXR\beta$ در گروه HIT بیشتر از گروه LIT و در گروه LIT بیشتر از گروه کنترل بود و فقط تفاوت گروه‌های HIT و LIT معنادار نبود. این یافته با یافته‌های

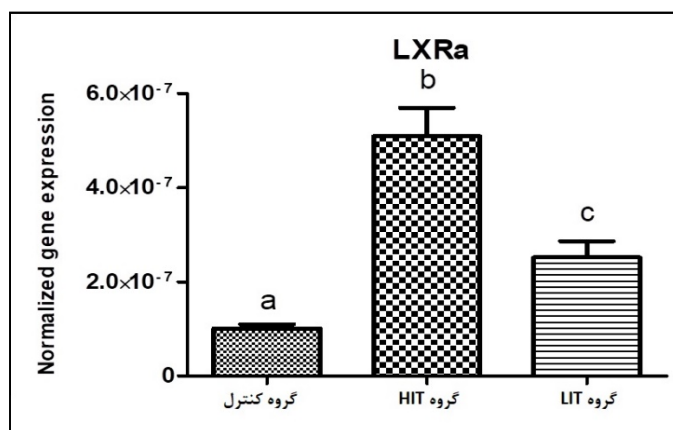
حاجی قاسم و همکاران (۲۰۱۸)، بارانوفسکی و همکاران (۲۰۱۱) و حسونند و همکاران (۲۰۱۷) بود، ولی با یافته‌های ساهین و همکاران (۲۰۱۸)، کوت و همکاران (۲۰۱۳) و قنبری نیایکی و همکاران (۲۰۱۵) مشابه نبود (۲۰-۲۵).



شکل ۲. میزان بیان ژن ABCG8 در گروه‌های تحقیق

حسونند و همکاران (۲۰۱۷) در پژوهشی تأثیر تمرینات LIT و HIT را بر بیان ژن‌های $LXR\alpha$ و $LXR\beta$ بررسی کردند. پروتکل LIT با شدت ۵۰ تا ۵۵ درصد VO_2Max و پروتکل HIT شامل با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد VO_2Max و ۲ دقیقه بازیافت فعال با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد روی تردمیل اجرا شد. در پایان تمرینات بیان ژن $LXR\alpha$ در گروه HIT نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر بود و دیگر

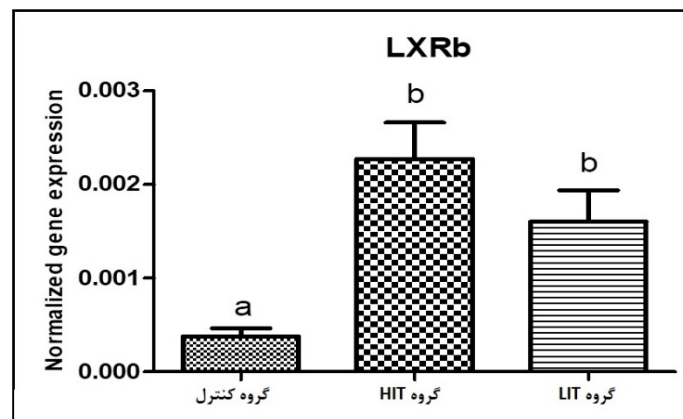
گروه‌ها اختلاف معناداری با یکدیگر نداشتند (۲۰). بارانوفسکی و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که تمرین LIT موجب افزایش بیان ژن LXR در رت‌ها می‌شود (۲۱). حاجی قاسم و همکاران (۲۰۱۸) اظهار کردند که تمرینات LIT و HIT در افزایش بیان ژن‌های LXR و FXR مؤثرند (۲۲).



شکل ۳. میزان بیان ژن $LXR\alpha$ در گروه‌های تحقیق

را در بیان ژن LXR در رت‌های نر ویستار پس از ۸ هفته تمرینات LIT گزارش نکردند (۲۵). یکی از دلایل تناقض یافته‌های این تحقیق با یافته‌های ساهین و همکاران (۲۰۱۸)، کوت و همکاران (۲۰۱۳) و قنبری نیکی و همکاران (۲۰۱۵) مدت تمرین بود در این تحقیق مدت تمرینات ۱۲ هفته بود، در حالی که در تحقیقات مذکور مدت تمرینات به ترتیب ۸ هفته، ۷ هفته و ۸ هفته بود (۲۳-۲۵).

کوت و همکاران (۲۰۱۳) اظهار کردند که ۷ هفته تمرین LIT تغییری در بیان ژن LXR ایجاد نمی‌کند (۲۳). قنبری نیکی و همکاران (۲۰۱۵) بیان کردند که ۸ هفته تمرین تردمیل با سرعت ۳۴ متر بر دقیقه بر بیان ژن‌های LXR، گیرنده فعال‌شونده با تکثیرکننده پراکسیزوم (PPAR)، ABCA1 و ABCG1 تأثیری ندارد (۲۴). ساهین و همکاران (۲۰۱۸) نیز تغییر معناداری



شکل ۴. میزان بیان ژن LXRβ در گروه‌های تحقیق

آبشارهای سیگنالی داخل سلولی مربوط به گیرنده‌های شبه‌گذرگاهی می‌توانند در سرکوب عملکرد LXR مؤثر باشند و طبق یافته‌های این پژوهش احتمالاً این آبشارهای سیگنالی در اثر تمرینات ورزشی متوقف شده یا تغییر یافته‌اند (۳۲). تأثیرات LXR توسط پروتئین متصل به عنصر پاسخ استرول (SREBP) نیز تنظیم می‌شوند. در حقیقت فعالیت SREBP به تولید لیگاندهای داخلی LXR منجر می‌شود و فعالیت LXR را افزایش می‌دهد (۲۶). تمرین LIT موجب افزایش oxLDL می‌شود که یک فعال‌کننده PPARγ است. PPARγ نیز فعالیت LXR را افزایش می‌دهد که تحریک‌کننده مستقیم بیان ژن

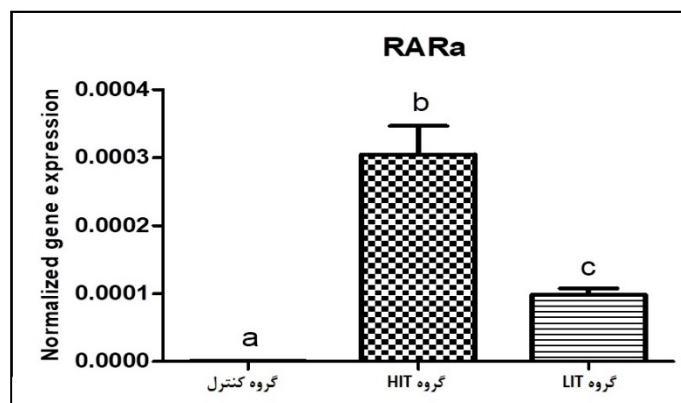
بیان ژن LXRβ تحت تأثیر محرک‌های متنوعی است. تبدیل کلسترول به اکسی استرول در اثر عمل آنزیم استرول-۲۷-هیدروکسیلاز (CYP27A1) می‌تواند بیان ژن LXRβ را تحریک کند، چراکه اکسی استرول‌ها از محرک‌های بیان ژن این ماده هستند (۲۶). بهبود حساسیت انسولین ناشی از تمرینات ورزشی، افزایش مشتقات ویتامین A، افزایش فعالیت پروتئین‌های متصل به افزاینده کت (CEBP)، سازوکارهای مربوط به آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP)، افزایش عامل نکروز تومور آلفا (TNFα) و فعالیت گیرنده هسته‌ای افزاینده زنجیره سبک کاپا در سلول‌های فعال B (NF-κB) از دیگر عوامل محرک بیان ژن LXRβ هستند (۲۷-۳۱). همچنین

5. Tumor Necrosis Factor Alpha
6. Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells
7. Sterol Response Element Binding Protein

1. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors
2. Sterol 27-Hydroxylase
3. CCAAT/Enhancer-Binding Proteins
4. Cyclic Adenosine Monophosphate

ABCA1، ABCG1، ABCG5 و ABCG8 است و در

RCT مؤثر است (۳۳).



شکل ۵. میزان بیان ژن RXRα در گروه‌های تحقیق

از آنجا که در تحقیق Cote و همکاران (۲۰۱۳) مانند این تحقیق آزمودنی‌ها رژیم پرچرب مصرف کرده بودند، نتایج آنها با نتایج این تحقیق همخوانی داشت (۳۳). این موضوع نشان‌دهنده اهمیت رژیم غذایی به‌خصوص مصرف رژیم پرچرب در متابولیسم کلسترول و فرایند RCT است.

سازوکار اصلی درگیر در بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 فعالیت LXR است. گیرنده‌های LXR تعدادی پروتئین از خانواده عوامل رونویسی هستند که متابولیسم کلسترول، تری‌گلیسرید و گلوکز را تنظیم می‌کنند (۳۹). تنظیم بیان ژن ABCG5 و ABCG8 فقط بر عهده LXR نیست، بلکه عامل ۴ آلفای هسته‌ای هیپاتوسایت (HNF4α)؛ پروتئین متصل به توالی GATA (GATA4)؛^۲ و هومولوگ ۱ گیرنده کبدی (LRH1)^۳ نیز در همکاری با یکدیگر بیان ژن ABCG5 و ABCG8 را افزایش می‌دهند (۴۰). همچنین بهبود نیمرخ چربی و افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 در این پژوهش می‌تواند ناشی از کاهش فرایندها و عوامل التهابی مانند پروتئین واکنشی C (CRP)؛^۴ اینترلوکین ۶ (IL6)؛^۵ و عامل

تجزیه و تحلیل یافته‌ها نشان داد که میزان بیان ژن ABCG5 و ABCG8 پس از تمرینات HIT به‌طور معناداری بیشتر از تمرینات LIT بوده است. یافته‌های این تحقیق در مورد ABCG5 با یافته‌های Cote و همکاران (۲۰۱۳) و Ghanbari-Niaki و همکاران (۲۰۱۳) و همسو و با یافته‌های Meissner و همکاران (۲۰۱۴) و Ngo Sock و همکاران (۲۰۱۰) و همسو بود (۳۷-۳۴،۲۳)؛ همچنین در مورد ABCG8 نتایج این تحقیق مغایر با نتایج Ghanbari-Niaki و همکاران (۲۰۱۲) و مطابق با نتایج Meissner و همکاران (۲۰۱۰)، Ngo Sock و همکاران (۲۰۱۴) و Cote و همکاران (۲۰۱۳) بود (۳۷-۳۶،۲۳). نوع مداخله، نوع آزمودنی و شدت و مدت تمرین از دلایل احتمالی همسویی و ناهمسویی نتایج این تحقیق با نتایج تحقیقات ذکر شده است. برای مثال در تحقیقات Meissner و همکاران (۲۰۱۰) و Ngo Sock و همکاران (۲۰۱۴) که نتایج آنها مغایر با نتایج این تحقیق است، برخلاف تحقیق حاضر، رژیم پرچرب به آزمودنی‌ها داده نشده است (۳۶،۳۷)؛ همچنین

4. C-Reactive Protein

5. Interleukin-6

1. Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha

2. GATA Binding Protein 4

3. Liver Receptor Homolog-1

نیمرخ چربی به‌خصوص افزایش HDL خود سرکوب‌کننده التهاب است که در نهایت موجب افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 خواهد شد. سازوکار دقیق آن بدین‌صورت است که افزایش HDL و نیز افزایش خروج کلسترول از سلول روی عمل گیرنده‌های شبه‌گذرگاهی و CD14 و نیز آبشارهای سیگنالی که به تحریک NFkB و MAPK برای تولید سایتوکاین‌های التهابی منجر می‌شوند، تأثیر منفی می‌گذارد و بدین ترتیب میزان التهاب کاهش می‌یابد که می‌تواند در نهایت تأثیر مثبتی بر افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 داشته باشد (۴۳). همچنین اینترفرون گاما که یک ماده التهابی پیش‌آتروژنیک است، می‌تواند بیان ژن ABCG5 و ABCG8 را سرکوب کند که احتمالاً کاهش این ماده که ناشی از کاهش التهاب متعاقب تمرینات ورزشی در این پژوهش است، در افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 درگیر بوده است (۴۴).

در مجموع، یافته‌های این پژوهش نشان داد که ۱۲ هفته تمرین HIT موجب افزایش بیان ژن‌های $LXR\beta$ ، ABCG5 و ABCG8 در موش‌های نر ویستار شد، درحالی‌که تمرینات LIT فقط افزایش بیان ژن‌های $LXR\beta$ و ABCG5 را در پی داشت، این موضوع نشان می‌دهد که احتمالاً تمرینات ورزشی بر بیان ژن ABCG5 نسبت به ABCG8 اثرگذاری بیشتری دارند و نیز تمرینات HIT نسبت به LIT، تأثیر بیشتری بر دفع کبدی کلسترول در طی مکانیزم انتقال معکوس کلسترول دارند. پیشنهاد می‌شود برای نتایج دقیق‌تر، مطالعات بیشتری در این خصوص صورت پذیرد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مرکز تحقیقات بنیادی علوم ورزشی و پزشکی مولکولی شهید میرغنی، به‌خصوص جناب آقای

آلفای کشنده تومور ($TNF\alpha$) باشد (۴۱). گیرنده هسته‌ای ارفان (LRH1)^۲ که به نام‌های عامل پیشبر CYP7A1 (CPF)^۳ و عامل رونویسی آلفافتوپروتئین (FTF)^۴ نیز شهرت دارد، یک عامل رونویسی است که به‌طور مستقیم هردو ژن ABCG5 و ABCG8 را فعال می‌کند. این ماده به موقعیت ۱۳۴-۱۴۲ در ناحیه اینترژنیک ABCG5/ABCG8 متصل می‌شود و جهش در این مکان فعالیت پیشبرهای ABCG5 و ABCG8 را به‌طور چشمگیری کاهش می‌دهد. همچنین LRH1 به‌طور مستقیم فعالیت LXR را تحریک می‌کند (۴۲). احتمالاً در این پژوهش تمرینات ورزشی موجب تحریک $HNF4\alpha$ ، GATA4 و LRH1 شده و از این طریق بیان ژن ABCG5 و ABCG8 در سلول‌های کبدی افزایش یافته است.

یکی دیگر از سازوکارهای مربوط به افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 در آزمودنی‌های این پژوهش می‌تواند کاهش التهاب ناشی از تمرینات ورزشی باشد، چراکه التهاب می‌تواند منبع بالقوه‌ای برای سرکوب عملکرد HDL و RCT باشد. هنگام التهاب HDL تحت چندین تغییر ساختاری قرار می‌گیرد که آن را به HDL فاز حاد تبدیل می‌کند که نسبتاً غنی از اسیدهای چرب، تری‌گلیسرید، امیلوئید A سرم و آپولیپوپروتئین AIV است، درحالی‌که استرهای کلسترول و آنزیم‌های ضدالتهابی مانند پاراکساناز^۵ کاهش می‌یابند. علاوه بر این التهاب موجب القای ترشح میلوپراکسیداز می‌شود که موجب تغییر آپو A1 و اختلال در توانایی آن در پذیرش کلسترول می‌شود. سرانجام التهاب در بیان ژن عوامل مربوط به مصرف و ترشح و دفع کلسترول در کبد (مانند ABCG5 و ABCG8) تأثیر منفی می‌گذارد (۳۶). از طرفی بهبود

3. Cyp7a1 Promoter Factor
4. A-Fetoprotein Transcription Factor
5. Paraoxanase-1

1. Tumor Necrosis Factor-Alpha
2. Orphan Nuclear Receptor Liver Receptor Homolog-1

دکتر سید جواد میرغنی به‌دلیل همکاری در عملیات
آزمایشگاهی مربوط به این طرح پژوهشی تقدیر و تشکر
به‌عمل می‌آید.

منابع و مآخذ

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):434-41.
2. Kobiyama K, Saigusa R, Ley K. Vaccination against atherosclerosis. *Current opinion in immunology*. 2019;59:15-24.
3. Cavelier C, Lorenzi I, Rohrer L, von Eckardstein A. Lipid efflux by the ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2006;1761(7):655-66.
4. Tada H, Nomura A, Yamagishi M, Kawashiri M-a. First case of sitosterolemia caused by double heterozygous mutations in ABCG5 and ABCG8 genes. *Journal of clinical lipidology*. 2018;12(5):1164-8. e4.
5. Maranghi M, Truglio G, Gallo A, Grieco E, Verrienti A, Montali A, et al. A novel splicing mutation in the ABCA1 gene, causing Tangier disease and familial HDL deficiency in a large family. *Biochemical and biophysical research communications*. 2019;508(2):487-93.
6. Snip O, Hoekstra M, Zhao Y, Calpe-Berdiel L, Vulve J, Foks A, et al. Reduced systemic inflammation and increased reverse cholesterol transport together drive leukocyte ABCA1-mediated protection against atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;275.
7. Li-Bao C, Xiao-Hua Y, Chong-Hui J, Ya-Ling T, Xin-Ping O, Ping-Ping H, et al. Probuocol Inhibits Atherosclerosis by Regulating ABCA1, SR-B I, ABCG5 and ABCG8 Expression and Anti-inflammatory Effects in Hypercholesterolemic Rabbits. *Progress in biochemistry and biophysics*. 2015;42(9):866-76.
8. Oh G-S, Yoon J, Lee GG, Oh WK, Kim S-W. 20 (S)-protopanaxatriol inhibits liver X receptor α -mediated expression of lipogenic genes in hepatocytes. *Journal of pharmacological sciences*. 2015;128(2):71-7.
9. Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A, Horoszewicz K, Bełtowski J. Liver X receptors (LXRs). Part I: Structure, function, regulation of activity, and role in lipid metabolism. *Receptory wątrobowe X (LXR). Część I: Budowa, funkcja, regulacja aktywności i znaczenie w metabolizmie lipidów. Postepy Hig Med Dosw(online)*. 2007;61:736-59.
10. He Q, Pu J, Yuan A, Lau WB, Gao E, Koch WJ, et al. Activation of liver-X-receptor α but not liver-X-receptor β protects against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(6):1032-41.
11. Albers M, Blume B, Schlueter T, Wright MB, Kober I, Kremoser C, et al. A novel principle for partial agonism of liver X receptor ligands Competitive recruitment of activators and repressors. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(8):4920-30.

12. Ou J, Tu H, Shan B, Luk A, DeBose-Boyd RA, Bashmakov Y, et al. Unsaturated fatty acids inhibit transcription of the sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) gene by antagonizing ligand-dependent activation of the LXR. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(11):6027-32.
13. Wang J-M, Wang D, Tan Y-Y, Zhao G, Ji Z-L. Pioglitazone reduces lipid droplets in cholesterolosis of the gallbladder by increasing ABCA1 and NCEH1 expression. *Molecular and cellular biochemistry*. 2015;399(1-2):7-15.
14. Fu Y, Mukhamedova N, Ip S, D'Souza W, Henley KJ, DiTommaso T, et al. ABCA12 regulates ABCA1-dependent cholesterol efflux from macrophages and the development of atherosclerosis. *Cell metabolism*. 2013;18(2):225-38.
15. Li AC, Binder CJ, Gutierrez A, Brown KK, Plotkin CR, Pattison JW, et al. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPAR α , β/δ , and γ . *The Journal of clinical investigation*. 2004;114(11):1564-76.
16. Castrillo A, Joseph SB, Vaidya SA, Haberland M, Fogelman AM, Cheng G, et al. Crosstalk between LXR and toll-like receptor signaling mediates bacterial and viral antagonism of cholesterol metabolism. *Molecular cell*. 2003;12(4):805-16.
17. Rigamonti E, Helin L, Lestavel S, Mutka A, Lepore M, Fontaine C, et al. Liver X receptor activation controls intracellular cholesterol trafficking and esterification in human macrophages. *Circulation research*. 2005;97(7):682-9.
18. Mirghani SJ, Peeri M, Yekani OY, Zamani M, Feizolahi F, Nikbin S, et al. Role or Synergistic Interaction of Adenosine and Vitamin D3 Alongside High-Intensity Interval Training and Isocaloric Moderate Intensity Training on Metabolic Parameters: Protocol for an Experimental Study. *JMIR research protocols*. 2019;8(1):e10753.
19. Yaghoobpour Yekani O, Azarbayjani M A, Peeri M, Farzanegi P. Effect of type of training on markers of hepatocyte apoptosis in rats fed with high fat diet. *Yafte*. 2018;19(5):106-116.
20. 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).
21. Baranowski M, Zabielski P, Błachnio-Zabielska A, Harasiuk D, Górski J. LXR activation prevents exhaustive exercise-induced hypoglycaemia and spares muscle glycogen but does not enhance running endurance in untrained rats. *Acta Physiologica*. 2011;201(3):373-9.
22. Hajjighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z, Naghizadeh M, Salehi G. Effects of resveratrol, exercises and their combination on Farnesoid X receptor, Liver X receptor and Sirtuin 1 gene expression and apoptosis in the liver of elderly rats with nonalcoholic fatty liver. *Peer J*. 2018;6:e5522.
23. Côté I, Sock ETN, Lévy É, Lavoie J-M. An atherogenic diet decreases liver FXR gene expression and causes severe hepatic steatosis and hepatic cholesterol accumulation: effect of endurance training. *European journal of nutrition*. 2013;52(5):1523-32.

24. Ghanbari-Niaki A, Abarghooi SG, 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;17(5).
25. Sahin K, Orhan C, Tuzcu M, Sahin N, Erten F, Juturu V. Capsaicinoids improve consequences of physical activity. *Toxicology reports*. 2018;5:598-607.
26. Desvergne B, Michalik L, Wahli W. Transcriptional regulation of metabolism. *Physiological reviews*. 2006;86(2):465-514.
27. Chen G, Liang G, Ou J, Goldstein JL, Brown MS. Central role for liver X receptor in insulin-mediated activation of Srebp-1c transcription and stimulation of fatty acid synthesis in liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(31):11245-50.
28. Nagy L, Szanto A, Szatmari I, Széles L. Nuclear hormone receptors enable macrophages and dendritic cells to sense their lipid environment and shape their immune response. *Physiological reviews*. 2012;92(2):739-89.
29. Lin G, Bornfeldt KE. Cyclic AMP-specific phosphodiesterase 4 inhibitors promote ABCA1 expression and cholesterol efflux. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;290(2):663-9.
30. Khovidhunkit W, Moser AH, Shigenaga JK, Grunfeld C, Feingold KR. Endotoxin down-regulates ABCG5 and ABCG8 in mouse liver and ABCA1 and ABCG1 in J774 murine macrophages differential role of LXR. *Journal of lipid research*. 2003;44(9):1728-36.
31. DiBlasio-Smith EA, Arai M, Quinet EM, Evans MJ, Kornaga T, Basso MD, et al. Discovery and implementation of transcriptional biomarkers of synthetic LXR agonists in peripheral blood cells. *Journal of translational medicine*. 2008;6(1):59.
32. Khovidhunkit W, Kim M-S, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism mechanisms and consequences to the host. *Journal of lipid research*. 2004;45(7):1169-96.
33. Butcher LR, 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):1263-70.
34. 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(2&3):10.
35. 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(3):162.
36. Meissner M, Nijstad N, Kuipers F, Tietge UJ. Voluntary exercise increases cholesterol efflux but not macrophage reverse cholesterol transport in vivo in mice. *Nutrition & metabolism*. 2010;7(1):54.

37. Ngo Sock ET, Farahnak Z, Lavoie J-M. Exercise training decreases gene expression of endo-and xeno-sensors in rat small intestine. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2014;39(10):1098-103.
38. Ghanbari-Niaki A, Rahmati-Ahmadabad S, Zare-Kookandeh N. ABCG8 gene responses to 8 weeks treadmill running with or without Pistachia atlantica (Baneh) extraction in female rats. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2012;10(4):604.
39. Mohammadi A, Mirzaei F, Moradi MN, Jamshidi M, Ghiasvand T, Yari R. Effect of flaxseed on serum lipid profile and expression of NPC1L1, ABCG5 and ABCG8 genes in the intestine of diabetic rat. *Avicenna Journal of Medical Biochemistry*. 2013;1(1):1-6.
40. Back SS, Kim J, Choi D, Lee ES, Choi SY, Han K. Cooperative transcriptional activation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 genes by nuclear receptors including Liver-X-Receptor. *BMB reports*. 2013;46(6):322.
41. Malik P, Berisha SZ, Santore J, Agatasa-Boyle C, Brubaker G, Smith JD. Zymosan-mediated inflammation impairs in vivo reverse cholesterol transport. *Journal of lipid research*. 2011;52(5):951-7.
42. Freeman LA, Kennedy A, Wu J, Bark S, Remaley AT, Santamarina-Fojo S, et al. The orphan nuclear receptor LRH-1 activates the ABCG5/ABCG8 intergenic promoter. *Journal of lipid research*. 2004;45(7):1197-206.
43. Fitzgerald ML, Mujawar Z, Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):361-70.
44. Panousis CG, Zuckerman SH. Interferon- γ induces downregulation of Tangier disease gene (ATP-binding-cassette transporter 1) in macrophage-derived foam cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(6):1565-71.

The Effect of Interval and Continuous Training on Liver Genes Expression Related to Reverse Cholesterol Transport

Mohsen Jafari*¹ - Sediqeh Jalali²

1. Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Shirvan Branch, Islamic Azad University, Shirvan, Iran 2. Department of Biology, Payam Noor University, Po Box 4697-19395, Tehran, Iran

(Received: 2019/06/01; Accepted: 2019/10/23)

Abstract

The excretion of excess cholesterol from liver into ileum is accompanied with the activity of proteins such as LXR α , LXR β , RXR α , ABCG5 and ABCG8 that influences the prevention of atherosclerosis. In this study, the effect of low intensity continuous training (LIT) and high intensity interval training (HIT) on gene expression of these substances in male Wistar rats after high fat diet was examined. This study was conducted in two steps: fatten (13 weeks) and training (12 weeks). Groups in the training step included control, HIT and LIT. After the training, gene expression of dependent variables was analyzed. Analysis of data showed significant elevation of genes expression in all variables except for ABCG8 in experimental groups compared with the control group ($P \leq 0.05$). Regarding ABCG8, except for the insignificant difference between control and LIT groups ($P > 0.05$), the differences of other groups were significant ($P \leq 0.05$). Overall, HIT and LIT have beneficial effects on liver genes expression related to reverse cholesterol transport and HIT has greater effect than LIT.

Keywords

Reverse Cholesterol Transport, Endurance Training, High Intensity Interval Training, High Fat Diet, Liver.

* Corresponding Author: Email: Sport87mohsen@gmail.com; Tel: +989105121055