



## بررسی تأثیر تمرین باز توانی قلبی بر بیان ژن ABCA1 در سلول‌های PBMN مبتلایان به ایسکمی قلبی

علیرضا حاجی قاسمی<sup>۱\*</sup>، علی اصغر رواسی<sup>۲</sup>، محمدرضا کردی<sup>۳</sup>، امیر رشید لمیر<sup>۴</sup>، اختر قرغی<sup>۵</sup>

۱- دانشگاه تهران- پردیس البرز- گروه فیزیولوژی ورزش.

۲- دانشگاه تهران- دانشکده تربیت بدنی- گروه فیزیولوژی ورزش- استاد تمام.

۳- دانشگاه تهران- دانشکده تربیت بدنی- گروه فیزیولوژی ورزش- دانشیار.

۴- دانشگاه فردوسی مشهد- دانشکده تربیت بدنی- گروه فیزیولوژی ورزشی- دانشیار.

۵- دانشگاه شاهرود- دانشکده تربیت بدنی- گروه فیزیولوژی ورزشی.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۴/۳، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۶/۱۳

### چکیده

**مقدمه:** آترواسکلروز مهمترین بیماری قلب و عروق و عامل اصلی مرگ و میر در دنیا است. ABCA1 مسئول اصلی تشکیل ذرات HDL بوده و به همین دلیل احتمالاً در پیشگیری و جلوگیری از گسترش آترواسکلروز نقش دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین ورزشی باز توانی قلبی بر بیان ژن ABCA1 سلول‌های PBMN می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** ۲۳ نفر از بیماران مرد مبتلا به گرفتگی عروق قلبی انتخاب و به صورت تصادفی ساده به دو گروه کنترل و تجربی تقسیم شدند. گروه تجربی به مدت ۸ هفته و هر هفته سه جلسه به مدت یک ساعت تمرینات مقاومتی سبک با شدت ۴۰ تا ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه انجام دادند. قبل از شروع و بعد از پایان تمرینات میزان mRNA ABCA1 به روش RT-PCR اندازه‌گیری و اطلاعات به وسیله تحلیل کوواریانس در سطح  $P > 0.05$  تجزیه و تحلیل شد.

**نتایج:** نتایج نشان داد که تمرینات ورزشی باز توانی موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن ABCA1 و عدم تغییر HDL، LDL در بیماران گرفتگی عروق قلب شده است ( $P \geq 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های تحقیق می‌توان نتیجه‌گیری نمود که تمرینات ورزشی مقاومتی سبک می‌تواند در بیان ژن ABCA1 سلول‌های تک هسته‌ای خون بیماران MI مؤثر بوده باعث بهبود عملکرد انتقال معکوس کلسترول شده و احتمالاً در پیشگیری از وقوع ایسکمی‌های مکرر مؤثر باشد.

**واژه‌های کلیدی:** تمرینات مقاومتی سبک، ژن ABCA1، انتقال معکوس کلسترول.

\*نویسنده مسئول: دانشگاه تهران- پردیس البرز- گروه فیزیولوژی ورزش، تلفن: ۰۹۱۲۳۷۴۰۳۵۴، نمابر: ۰۹۱۲۳۷۴۰۳۵۴، hajighasemi\_alireza@yahoo.com

Email:

**ارجاع:** حاجی قاسمی علیرضا، رواسی علی اصغر، کردی محمدرضا، رشید لمیر امیر، قرغی اختر. بررسی تأثیر تمرین باز توانی قلبی بر بیان ژن ABCA1 در سلول‌های PBMN مبتلایان به ایسکمی قلبی. مجله دانش و تندرستی ۱۳۹۵؛ ۱۱(۴): ۲۳-۲۹.

## مقدمه

بیماری‌های قلبی و عروقی از علل اصلی مرگ و میر در جهان می‌باشد. در کشورهای پیشرفته سالیانه ۵۰ درصد مرگ‌ها ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی بوده و همچنین در ایران مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی قابل توجه است (۱ و ۲).

یکی از مهمترین علل پیدایش بیماری‌های قلبی و عروقی تصلب شرایین می‌باشد. تصلب شرایین یا آترواسکلروزیس نام یک بیماری در سیستم عروقی به‌خصوص در عروق کرونر مغز و قلب می‌باشد که بر اثر رسوب لیپید و مواد دیگر بر روی دیواره داخلی رگ‌ها مشخص می‌گردد. نتیجه آن تشکیل پلاک‌های فیبری-چربی بوده که از دوران کودکی آغاز می‌شود و طی چند مرحله در سنین بالاتر ازدیاد می‌یابد و موجب تنگی رگ یا استنوزیس می‌گردد. بروز این فرآیند سبب ایجاد اختلال در خون‌رسانی به قلب، مغز و سایر اندام‌ها می‌شود (۲).

آترواسکلروزیس یک وضعیت التهابی مزمن است و زمانی رخ می‌دهد که به دلیل عدم توانایی سلول برای خارج کردن کلسترول اضافی در سلول‌های فوم ماکروفاژ تجمع یابد (۳ و ۴). سلول‌های فوم ماکروفاژ سلول‌های متورمی در دیواره عروق هستند که عمدتاً از ماکروفاژهای غنی از LDL تشکیل شده‌اند و عامل فیزیکی انسداد عروق هستند (۵). رابطه معکوس بین مقادیر HDL پلاسما و خطر آترواسکلروزیس نشان‌دهنده نقش HDL و گیرنده‌های آن (عموماً Apo A-1) در پذیرش کلسترول می‌باشد. برداشت کلسترول اضافی از سلول‌های فوم ماکروفاژ به‌وسیله HDL و آپولیپوپروتئین‌ها اساسی Apo-A-1 یکی از کلیدی‌ترین مکانیسم‌های محافظتی HDL در برابر آترواسکلروز می‌باشد (۴).

مطالعات مربوط به نقص HDL انسانی و بدن‌های حیوانی نشان داده است که ABCA1 (ATP binding cassette) معرف اصلی سطوح HDL پلاسمایی بوده و به‌عنوان مهمترین عامل محافظتی در برابر تصلب شرایین هستند (۶ و ۷). ژن ABCA1 اولین و مهمترین عضو خانواده انتقال‌دهنده ABC می‌باشد و در کبد و ماکروفاژهای بافتی به میزان زیادی ظاهر می‌یابند (۸).

انتقال معکوس کلسترول یک فرآیند ضد تصلب شرایین می‌باشد و به جمع‌آوری کلسترول اضافی از بافت‌های پیرامونی از جمله ماکروفاژهای دیواره سرخرگی و بازگرداندن آنها به کبد همراه با شکل‌گیری HDL گفته می‌شود. یکی از اجزای مهم (RCT: Reverse cholesterol transport) تنظیم ژن‌های خانواده انتقال‌دهنده ABC توسط LXR می‌باشد که مهمترین ژن آن ABCA1 است که تنظیم‌کننده کلیدی خارج کردن کلسترول و فسفولیپید از ماکروفاژهاست و آن مواد را به لیپوپروتئین‌های عاری از چربی منتقل و باعث تشکیل HDL می‌گردد (۳، ۵، ۹).

ABCA1 جهت انتقال چربی از میان پلاسما و همچنین حفظ سطح مطلوب HDL ضروری می‌باشد (۱۰). نقش ABCA1 به‌عنوان صادرکننده

چربی سلول زمانی مشخص گردید که این ژن معیوب در بیماران تانژیتر (Tangier) تشخیص داده شد که در غیاب این ژن مقادیر HDL بسیار پایین بود و تجمع کلسترول در اکثر بافت‌ها خصوصاً سرخرگ‌ها مشاهده شد و آترواسکلروزیس زود هنگام از عوارض این بیماری می‌باشد از سویی بیان بیش از حد این ژن در موش‌های ترا ریخته منجر به کاهش معنی‌دار در اندازه و پیچیدگی آسیب‌های آترواسکلروزیس و افزایش خروج کلسترول و افزایش HDL می‌گردد (۱۰ و ۱۱).

افزایش بیان ژن ABCA1 ناشی از تمرین ورزشی در لکوسیت‌ها باعث تنظیم هموستاز می‌گردد. همچنین گزارش شده است که تمرینات ورزشی کوتاه مدت باعث لئوسیتوز و گرانولوسیتوز می‌گردد (۱۰-۱۶).

از طرفی آترواسکلروز ایجاد شده در بیماران قلبی علیرغم درمان با روش‌های متعدد، آنها را در معرض وقوع ایسکمی‌های مکرر قرار می‌دهد. این بیماران می‌توانند با روش‌های دارویی آنژیوپلاستی (PCI) شریان کرونر اصلی (native) یا CABG مجدد طی پیگیری‌های بالینی درمان شوند که عوارض ناشی از آنها هنوز بحث‌برانگیز می‌باشد (۱۷).

مطالعات نشان دادند که تمرینات بازتوانی و ورزش بر برخی از شاخص‌های مؤثر فرآیند آترواسکلروزیس و عملکردی در بیماران قلبی و عروقی اثرگذار و مفید می‌باشد که مکانیزم‌های آن دقیقاً مشخص نمی‌باشد و نیازمند مطالعات بیشتر می‌باشد (۲، ۴، ۱۶، ۱۸ و ۱۹). اگرچه تحقیقات نشان داده است که فعالیت بدنی می‌تواند منجر به افزایش بیان ABCA1 و بهبود برخی مراحل کلیدی در فرآیند انتقال معکوس کلسترول مانند افزایش و ترکیب HDL، افزایش خروج کلسترول از سلول (۱۰)، افزایش تشکیل و اندازه Apo A-1، افزایش Pre Beta HDL پلاسما و افزایش آنزیم LCAT می‌شود (۱۴ و ۲۰)، اما تاکنون مطالعه‌ای بر روی مرحله بازتوانی در بیماران قلبی و عروقی و اثرات این تمرینات آن هم از نوع مقاومتی سبک بر تظاهر ژن ABCA1 نپرداخته است.

پژوهش حاضر به بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین بازتوانی مقاومتی سبک بر بیان ژن ABCA1 لئوسیتی می‌پردازد.

## مواد و روش‌ها

طرح تحقیقاتی حاضر دو گروهی با پیش‌آزمون و پس‌آزمون بوده و از نوع تحقیقات کارآزمایی بالینی می‌باشد. تعداد ۲۳ نفر از بیماران قلبی و عروقی دارای گرفتگی عروق ناشی از آترواسکلروزیس که جهت درمان به بیمارستان قلب مراجعه و تحت درمان بودند انتخاب و به دو گروه تجربی (۱۲ نفر) و گروه کنترل (۱۱ نفر) به‌صورت تصادفی ساده تقسیم شدند.

بیماران MI جهت درمان تحت پزشک متخصص بوده و در عروق قلب آنها گرفتگی گزارش شده بود. همه بیماران دارای پرونده و اطلاعات دموگرافیک، شرح حال، معاینه بالینی و کلیه اطلاعات قلبی و

بعد از آخرین جلسه تمرینی در حالت ناشتا به میزان ۱۰ سی سی از ورید بازویی نمونه گیری خونی انجام شد. نمونه های خونی در لوله های آزمایشی با ماده ضد انعقاد EDTA جمع آوری و جهت انجام آزمایشات بعدی به آزمایشگاه انتقال داده شد و جداسازی مونوسیت ها به روش فایکول انجام گردید (۲۰).

مونوسیت ها را در نیتروژن مایع قرار داده و به صورت کامل توسط mortal & pestle خرد گردید و سپس برای به دست آوردن mRNA، در بافر RLT هموژنیزه شد و سپس همراه با نیتروژن مایع، در تیوب میکروسانتریفیوژ RNase free، ۲ میلی لیتر ریخته و اجازه داده شد تا نیتروژن مایع تبخیر شود ولی مونوسیت ها از حالت یخ زدگی خارج نشود و به میزان کافی بافر RLT اضافه شد Lysate مستقیماً به ستون QIAshredder که در تیوب قرار داشت، منتقل گردید و به مدت ۲ دقیقه و با سرعت بالا سانتریفیوژ شد. برای سنتز cDNA 200 نانو گرم mRNA با استفاده از پرایمر اولیگو (dT) و کیت (Fermentas GmbH, St. Leon-Rot) ساخت کشور آلمان مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بررسی بیان نسبی ژن ABCA1، mRNA از روش Real-Time-PCR استفاده شد. توالی پرایمرهایی که برای اندازه گیری ABCA1 و بتاکتین (۲۰) مورد استفاده شد در جدول ۱ اشاره شده است.

واکنش زنجیره ای پلی مرز با دستگاه BIO RAD(C1000 TM Thermal Cycler) و در پلیت های ۹۶ چاهکی انجام شد. برنامه زمانی - گرمایی مراحل Real - Time PCR در جدول ۲ اشاره شده است (۲۴).

ح) روش تجزیه و تحلیل داده ها: جهت سنجش تعداد کپی های ژن هدف و مرجع از روش livak (۲۵) استفاده شد. بررسی نرمال بودن داده ها از آزمون شاپیرو ویلک و پس از حصول اطمینان جهت مقایسه میانگین های گروه ها و با در نظر گرفتن پیش آزمون و حذف اثر آن از تحلیل کوواریانس در سطح معنی داری  $P \geq 0.05$  استفاده شد.

جدول ۱- توالی الیگو نوکلئوتیدی پرایمرها

نام ژن	نوع	توالی پرایمرها
ABCA1	رفت	50-CGTCCT CCT TGT CAT CTC TG-30
	برگشت	50-TAAGTT TCT TTC ACT TTC TCG TC-30
B-Actin	رفت	50-TCC TGT GGC ATC CAT GAA ACT-30
	برگشت	50-ATC GTG CAC CGC AAA TGC TTC-30

جدول ۲- برنامه زمانی گرمایی Real - Time PCR

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

آنتروپومتریک بودند. در ابتدای برنامه باز توانی یک ارزیابی اولیه از عملکرد قلب توسط دستگاه اکوکاردیوگرافی انجام گرفت. گروه تجربی تا پایان مطالعه ۸ هفته تمرین باز توانی مقاومتی سبک با شدت ۴۰ تا ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه را انجام دادند. همچنین رژیم غذایی و دارویی آنها توسط متخصص رژیم غذایی و قلب و عروق ارایه شد و براساس دستورالعمل انجمن قلب و عروق آمریکا خطر بیماری تعیین شده و شدت برنامه ورزش بیماران براساس ۶۰-۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب حاصل از آزمون ورزش تدوین گردید (۲۱). همچنین برای مانیتورینگ ضربان قلب، قبل از هر جلسه تمرین به هر آزمودنی لیدهای ECG متصل شد. در تحقیق حاضر برای کنترل شدت تمرینات از مقیاس تلاش ادراک شده "بورگ" هم استفاده شد (۲۲). پیش از اجرای تمرینات مفهوم بورگ به شرکت کنندگان در مطالعه توضیح داده شد و از آنان خواسته شد تا شدت فعالیت خود را بین ۱۱ (نسبتاً سبک) و ۱۳ (تا حدودی سخت) نگه دارند (۲۲).

جلسات تمرینی سه جلسه در هفته با تمرین هوازی و بی هوازی شامل یک ساعت تمرین با دستگاه های تردمیل، دوچرخه ثابت، ارگومتر دستی و توپ فیزیوبال و وزنه های بسیار سبک بود. گروه باز توانی در پژوهش حاضر طی یک جلسه با دستگاه ها و تمرینات آشنا شدند و سپس به مدت دو ماه سه جلسه در هفته به تمرین پرداختند. هر جلسه تمرین به ترتیب شامل ۵ دقیقه گرم کردن، ۵ دقیقه راه رفتن سریع روی تردمیل، ۵ دقیقه اجرای دوچرخه ثابت و نهایتاً ۵ دقیقه ارگومتر دستی بود و افراد بین هر وسیله ۳ دقیقه استراحت غیر فعال داشتند.

افراد پس از ۵ دقیقه استراحت حرکات زیر با ۱۰ تکرار در ۳ ست در جلسات اولیه و افزایش تعداد و بار حرکات تا ۱۵ تکرار در جلسات بعدی به تدریج اجرا نمودند این حرکات شامل ۱- اسکات با توپ فیزیوبال، ۲- فلکشن شانه، ۳- ابداکشن شانه، ۴- فلکشن آرنج، ۵- فلکشن هیپ، ۶- ابداکشن هیپ، ۷- پلاننار فلکشن مچ پا، ۸- دورسی فلکشن مچ پا. حرکات در ابتدا براساس توانایی فرد و با وزن بدن یا اندام خود بیمار و به مرور با تراباند ضعیف و در نهایت با وزنه های بسیار سبک اجرا شد (۲۳). در حین اجرای حرکات توسط محقق به طور پیوسته میزان فشار با مقیاس بورگ از افراد پرسیده می شد. در صورت اعلام مقدار بورگ زیر ۱۱ از آزمودنی خواسته می شد تا تلاش را بیشتر و در صورت اظهار بالای ۱۳ از وی خواسته می شد فشار را کمتر کند. همچنین در حین اجرای تمام تمرینات لیدهای مربوطه ECG جهت مانیتورینگ ضربان قلب به افراد متصل بود. گروه کنترل در مدت دو ماه بدون فعالیت بدنی بودند.

ج) روش های آزمایشگاهی و نمونه گیری: از تمامی افراد دو گروه، دو بار خونگیری انجام شد، ۴۸ ساعت قبل از شروع برنامه و ۴۸ ساعت

حاضر به دلیل دسترسی آسان تر نسبت به سایر بافت ها بود. همچنین اخیراً گزارش شده است که میزان تظاهر انتقال دهنده ABCA 1 در PBMN به عنوان عامل خطر مستقل برای پیش بینی آترواسکلروزیس است (۱ و ۲۶).

بیان ژن ABCA 1 در لکوسیت با میزان فعالیت بدنی افراد رابطه مستقیم دارد (۱۶). همچنین بوتچر و همکاران گزارش کردند که هشت هفته تمرین با شدت کم که شامل ۱۰۰۰۰ گام راه رفتن بود، باعث افزایش ۳/۴۶ برابری mRNA ژن ABCA 1 در لنفوسیت شد (۵). نتایج این دو تحقیق به خوبی همسو با مطالعه حاضر تأثیر تمرینات کم شدت و فعالیت های بدنی روزمره را بر افزایش مقادیر این انتقال دهنده که در انتقال معکوس کلسترول و افزایش تولید HDL نقش اساسی ایفا می کنند و در حفظ سلامتی قلب و عروق دارای اهمیت ویژه ای می باشند را اثبات می کند. همچنین مشخص شده که افزایش بیان ژن ABCA1 با افزایش مقادیر لیپوپروتئین لیپاز، لیپاز کبدی، پری بتا HDL و LCAT (Lecithin cholesterol acyltransferase) همراه می باشد که افزایش این مارکرها می تواند در پیشگیری از بیماری های قلبی عروقی نقش به سزایی داشته باشد (۱۲، ۲۰ و ۲۴).

همچنین گزارش شده است تمرین تک جلسه ای مقاومتی باعث افزایش بیان ژن ABCA1 در لنفوسیت می شود و این معنی داری در شدت های بالاتر تمرین (۸۰ درصد قدرت بیشینه) مؤثرتر بود. اما تنها پژوهشی که نمونه های تمرین کرده را مورد بررسی قرار داده پژوهش رشیدلمیر و همکاران است که در نتیجه هشت هفته تمرینات کشتی و تمرینات دایره ای، افزایش بیان ژن ABCA1 را در لنفوسیت کشتی گیران تمرین کرده گزارش کردند (۱۲). در مورد مکانیسم های احتمالی افزایش بیان ABCA1 پیشنهاد شده است، که اثر تنظیمی اسیدهای چرب به وسیله (Proliferator activated receptors) PPARs میانجی گری می شود، همچنین مشخص شده که PPARs ها دارای گیرنده هایی نظیر LXR (Liver X receptor) و RXR (X receptor retinoid) هستند که بیان ژن های کنترل کننده چربی و متابولیسم گلوکز را تنظیم می کنند. سه ایزو فرم از PPARs ها در بافت های متابولیک شامل قلب، کبد، عضله اسکلتی، کلیه و همچنین سلول های دیواره سرخرگ ها نظیر مونوسیت ها و ماکروفاژها بیان می شود که باعث افزایش بیان ژن ABCA1 می گردد (۱، ۲۶ و ۲۷).

فاتونی و همکاران گزارش کردند که تمرین ترکیبی (تمرین هوازی با ۷۰-۵۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و تمرین مقاومتی دایره ای با شدت ۸۰-۶۰ درصد حداکثر قدرت) باعث افزایش معنی دار  $\alpha$  PPAR پس از شش و دوازده ماه می شود و این در حالی است که  $\gamma$ -PPAR فقط پس از شش ماه افزایش پیدا کرد (۲۸). بوتچر، لاورنت و همکاران تأثیر ۸ هفته تمرین با شدت کم را بر ژن LXR لکوسیت و  $\gamma$  PPAR

جدول ۳- مشخصات متغیرهای افراد

متغیرها	گروه کنترل (n=۱۱)	گروه تجربی (n=۱۲)
	(Mean±SD)	(Mean±SD)
سن (سال)	۵۴/۰۹±۶/۳۳	۵۶/۲۵±۶/۳۱
قد (سانتی متر)	۱/۷۴±۴/۷	۱/۷۲±۳/۱۸
وزن (کیلوگرم)	۷۶/۶۷±۷/۴۵	۷۳/۷۲±۸/۲۰
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	۲۵/۱۱±۲/۲۴	۲۴/۷۰±۲/۹۴
HDL (mg/dl)	۴۰/۸۱±۳/۱۲	۴۲/۵۸±۳/۰۵
پیش آزمون	۴۱/۹۰±۴/۵۰	۴۲/۵۸±۳/۰۵
پس آزمون	۷۵/۴۵±۱۴/۲۵	۷۳/۸۳±۱۹/۲۱
پیش آزمون	۷۷/۵۴±۱۶/۶۳	۷۰/۳۳±۱۲/۳۳
پس آزمون	۲۰/۷۸±۸/۵۷	۲۰/۵۱±۹/۱۶
پیش آزمون	۲۰/۰۸±۸/۲۲	۳۵/۲۳±۱۲/۲۲
پس آزمون		

جدول ۴- تغییرات بین ژن ABCA1 در خون بیماران MI با استفاده از نتایج تحلیل کوواریانس

متغیرها	مراحل آزمون	میانگین مجذورات	F	P.V
HDL				
پیش آزمون- پس آزمون	۶۸/۱۹۹	۵/۷۴	۰/۰۲۶	
گروه ها	۱۳/۳۹	۱/۲۲	۰/۳۰۱	
LDL				
پیش آزمون- پس آزمون	۳۰۷۴/۹۱۱	۴۵/۰۷	۰/۰۰	
گروه ها	۲۱۰/۲۷۹	۲/۰۸	۰/۰۹۴	
ABCA-1				
پیش آزمون- پس آزمون	۱۲۵/۲۱	۱/۰۱	۰/۳۲۶	
گروه ها	۱۳۲۹/۹۰	۰/۱۷۴	*۰/۰۰۴	

\*نتایج از نظر آماری معنی دار هستند (P<۰/۰۵)

## نتایج

نتایج آزمون شاپیرو ویلک در جدول ۳ نشان داد که بین مقادیر آنتروپومتریک افراد تفاوت معنی داری وجود ندارد و توزیع طبیعی می باشد. همچنین نتایج حاکی از تغییرات بیان ژن ABCA1 در گروه تجربی پس از ۸ هفته تمرین بازتوانی بود. مشخصات آنتروپومتریک افراد در جدول ۳ و نتایج تحلیل کوواریانس در جدول ۴ آمده است.

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرینات بازتوانی احتمالاً در بیان ژن ABCA 1 و انتقال معکوس کلسترول و فسفولیپیدها از دیواره عروق مؤثر بوده است بنابراین بر درمان نارسایی قلبی و جلوگیری از گرفتگی مجدد عروق اهمیت ویژه ای دارد. ژن ABCA1 در بافت های مختلفی نظیر کبد، روده کوچک، ریه و همچنین گلبول های سفید خون بیان می شود و علت انتخاب PBMN به عنوان بافت هدف در تحقیق

در این مطالعه ما فقط به بررسی تأثیرات تمرین روی سلول‌های تک هسته‌ای خون پرداختیم. ممکن است این تأثیرات مشاهده شده منعکس‌کننده تأثیرات مشابهی در سلول‌هایی نظیر سلول‌های آندوتلیوم، سلول‌های چربی، سلول‌های کبدی و سایر سلول‌هایی باشد که در متابولیسم چربی نقش دارند. مسلماً نتایج تأثیر این تمرینات باز توانی بر این سلول‌ها باید به فرآیندهای این تحقیق افزوده شود ولی جمع‌آوری این بافت‌ها نیاز به فرآیندی پیچیده و تهاجمی دارد.

در پایان نتایج حاصل از تحقیق همسو با مطالعات فوق نشان داد تمرینات باز توانی قلبی که از تمرینات هوازی و مقاومتی سبک تشکیل شده بود در بیماران با گرفتگی عروق علی‌رغم شدت پایین تمرینات به دلیل ریسک نسبت به مطالعات مدل حیوانی و ورزشکاران ذکر شده فوق باعث افزایش معنی‌دار در بیان ژن ABCA1 در بیماران گرفتگی عروق بعد از ۸ هفته شده است، همچنین نقش تمرینات مقاومتی با حجم و شدت پایین در بیان ژن همانند تمرینات استقامتی روشن تر گشت و احتمالاً در انتقال معکوس کلسترول و فسفولیپیدها از دیواره عروق مؤثر بوده و به تبع آن در ایسکمی‌های بعدی می‌تواند اثر معکوس داشته باشد و به بهبودی و کیفیت زندگی بیماران کمک نماید.

## References

- Rashidlamir A. Investigation of the effect of aerobic and resistance exercises on peripheral blood mononuclear cells ABCG1 gene expression in female athletes. *JSSU* 2012;20:1-9.
- Shokrallahnia roshan A, Sadeghi H, Shirani Sh, 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). *Tavanbakhshi Journals* 2013;14:1-7.
- Gelissen IC, Harris M, Rye KA, Quinn C, Brown AJ, Kockx M, et al. ABCA1 and ABCG1 synergize to mediate cholesterol export to apoA-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:534-40. doi: 10.1161/01.ATV.0000200082.58536.e1
- Yvan-Charvet L, Wang N, Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:139-43. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179283
- Butcher L, Thomas A, Backx K, Roberts A, Webb R, Morris K. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1263-70. doi: 10.1249/MSS.0b013e31816c091d
- Von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:13-27.
- Masuda D, Yamashita S. Very high levels of High-Density lipoprotein cholesterol and cardiovascular events in Japanese population. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:771-2. doi: 10.5551/jat.ED049
- Singaraja RR, Fievet C, Castro G, James ER, Hennuyer N, Clee SM, et al. Increased ABCA1 activity protects against atherosclerosis. *J Clin Invest* 2002;110:35-42.
- Li AC, Glass CK. PPAR-and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *J Lipid Res* 2004;45:2161-73. doi: 10.1194/jlr.R400010-JLR200

بررسی و نتایج حاکی از افزایش بیان این ژن در نتیجه تمرین بود. همچنین آنها پیشنهاد کردند که فعال کردن لیگاند PPAR $\gamma$  منجر به فعال‌سازی اولیه در LXR خواهد شد و سرانجام LXR هم باعث تنظیم مثبت (Up regulation) و افزایش بیان ژن انتقال‌دهنده ABCA1 می‌شود و همه این عوامل به افزایش فرآیند انتقال معکوس کلسترول می‌انجامد (۵ و ۱۱). در همین راستا ماساهیرو و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعات خود پیشنهاد نمودند چندین فرآیند آتروژنیک در انتقال معکوس کلسترول نقش دارند. افزایش HDL به تبع افزایش Apo-A1 و افزایش بیان ژن ABCA1 ایجاد می‌گردد که یک فرآیند مهم آنتی آترواسکلروزیس بوده (۲۹) که با نتایج تحقیق حاضر همسو می‌باشد.

همچنین شینجی کوبا و همکاران (۲۰۱۶) به بررسی اثر تمرینات ورزشی باز توانی قلبی بیماران عروق کرونر پرداختند و نشان دادند تمرینات هوازی با شدت ۴۰ تا ۶۰ درصد HRR (دوچرخه و تردمیل) باعث بهبود انتقال معکوس کلسترول، HDL و Apo-A1 و کاهش LDL در بیماران شده است (۱۹).

محققان ساز و کار علت احتمالی افزایش HDL و کاهش LDL متعاقب فعالیت بدنی را به اثر آن در تقویت عوامل مؤثر در تشکیل و دگرگونی HDL (فرآیند انتقال معکوس) نسبت داده‌اند. این عوامل شامل گروه ناقلین جعبه‌ای وابسته به (ATP) به‌ویژه ABCA1 می‌باشند. تحقیقات نشان داده‌اند فعالیت بدنی می‌تواند منجر به بهبود این عوامل که در فرآیند انتقال معکوس کلسترول و نهایتاً افزایش تشکیل HDL نقش دارند، شود. گزارشات حاکی از این است، که فعالیت بدنی می‌تواند باعث افزایش خروج کلسترول از سلول، افزایش بیان ABCA1 (۱۳ و ۳۰) بشود.

در مطالعه حاضر مقدار بیان ABCA1 افزایش داشته و لیوپروتئین LDL که برای لیپیداسیون HDLs فقیر از لیپید، لازم و ضروری می‌باشد، تغییرات معناداری نداشته است، احتمالاً ناکافی بودن حجم تمرین و مصرف داروهای کنترل قند و چربی خون بیماران بوده که سطوح آن در ابتدا بالا بوده و باعث تغییرات سطوح اولیه شده مؤثر بود. همچنین براساس مطالعات، برای افزایش لیوپروتئین‌ها به‌ویژه HDL، بایستی تمرین از آستانه شدت لازم برخوردار باشد، همچنین نشان داده شده که یک سال ورزش با شدت ملایم تأثیری در سطوح HDL نداشته است (۳۱)، با توجه به اینکه در مطالعه حاضر تمرین روند پیش‌رونده داشته، لذا شدت تمرین کافی بوده است اما حجم تمرین به نظر کافی نبوده است زیرا نشان داده شده برای افزایش HDL و کاهش LDL تمرینات بالای هشت هفته که مدت جلسات تمرین در آنها کافی می‌باشد مفیدتر خواهد بود (۳۴-۳۲).

10. Khabazian B, Ghanbari-Niakki A, Hosseini-Khakhak A, Rahbarizadeh F, Hedayati M, Jabari Noghabi M. The effect of short term endurance training on the expression of hepatic abca1 and reverse cholesterol transport in male wistar rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2010;11:568-75.
11. Yvan-Charvet L, Pagler TA, Seimon TA, Thorp E, Welch CL, Witztum JL, et al. ABCA1 and ABCG1 protect against oxidative stress-induced macrophage apoptosis during efferocytosis. *Circ Res* 2010;106:1861-9. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.217281
12. Ghanbari-Niaki A, Saghebjo M, Hedayati M. A single session of circuit-resistance exercise effects on human peripheral blood lymphocyte ABCA1 expression and plasma HDL-C level. *Regul Pept* 2011;166:42-7. doi: 10.1016/j.regpep.2010.08.001
13. Ghanbari-Niaki A. Treadmill exercise training enhances ATP-binding cassette protein-A1 (ABCA1) expression in male rats' heart and gastrocnemius muscles. *Int J Endocrinol Metab* 2010;8:206-10.
14. Ghorbanian B, Ravassi A, Kordi MR, 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;11:76-81. doi: 10.5812/ijem.8178
15. Buttner P, Mosig S, Lechtermann A, Funke H, Mooren FC. Exercise affects the gene expression profiles of human white blood cells. *J Appl Physiol* 2007;102:26-36. doi: 10.1152/jappphysiol.00066.2006
16. Hoang A, Tefft C, Duffy SJ, Formosa M, Henstridge DC, Kingwell BA, et al. ABCA1 expression in humans is associated with physical activity and alcohol consumption. *Atherosclerosis* 2008;197:197-203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.017
17. Garzon P, Sheppard R, Eisenberg MJ, Schechter D, Lefkovits J, Goudreau E, et al. Comparison of event and procedure rates following percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with and without previous coronary artery bypass graft surgery (the ROSETTA Registry). *Am J Cardiol* 2002;89:251-6.
18. Ozcan H, Oztekin PS, Zergeroglu AM, Ersöz G, Ficicilar H, Ustuner E. Doppler ultrasound evaluation of the structural and hemodynamic changes in the brachial artery following two different exercise protocols. *Diagn Interv Radiol* 2006;12:80-4.
19. Koba S, Ayaori M, Vto-Kondo H, et al. Beneficial Effects of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation on High-Density lipoprotein-Mediated cholesterol Efflux Capacity in patients with Acute Coronary Syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:865-77. doi: 10.5551/jat.34454
20. Rashidlamir A, Ghanbari-Niaki A, Saadatnia 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;4:144-50.
21. Mostafavi S, Saeidi M, Heidari H. Effects of a comprehensive cardiac rehabilitation program on the quality of life of patients with cardio-vascular diseases. *Journal of Research in Rehabilitation Sciences* 2012;7:516-24.
22. Borg GA. Physical performance and perceived exertion: Gleeurp Lund; 1962.
23. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease benefits, rationale, safety, and prescription an advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, american heart association. *Circulation* 2000;101:828-33. doi: 10.1161/01.CIR.101.7.828
24. Ghanbari-Niaki A, Ghanbari-Abarghooi S, Rahbarizadeh F, Zare-Kookandeh N, Gholizadeh M, Roudbari F, et al. Heart ABCA1 and PPAR- $\alpha$  genes expression responses in male rats: effects of high intensity treadmill running training and aqueous extraction of black crataegus-pentaegyna. *Res Cardiovasc Med* 2013;2:153-9. doi: 10.5812/cardiovascmed.13892
25. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2<sup>-</sup>(Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001;25:402-8. doi: 10.1006/meth.2001.1262
26. Demina EP, Miroshnikova VV, Rodygina TI, Kurianov PS, Vinogradov AG, Denisenko AD, et al. ABCA1 gene expression in peripheral blood lymphocytes and macrophages in patients with atherosclerosis. *Mol Biol* 2011;45:258-93.
27. Larrede S, Quinn CM, Jessup W, Frisdal E, Olivier M, Hsieh V, et al. Stimulation of cholesterol efflux by LXR agonists in cholesterol-loaded human macrophages is ABCA1-dependent but ABCG1-independent. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1930-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.194548
28. Fatone C, Guescini M, Balducci S, Battistoni S, Settequattrini A, Pippi R, et al. Two weekly sessions of combined aerobic and resistance exercise are sufficient to provide beneficial effects in subjects with Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33:489-95. doi: 10.1007/BF03346630
29. Kenaga M, Higaki Y, Saku K, Uehara Y. High-density lipoprotein mimetics: a therapeutic tool for atherosclerotic diseases. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:385-94. doi: 10.5551/jat.33720
30. Khabazian BM1, Ghanbari-Niaki A, Safarzadeh-Golpordesari Ar, Ebrahimi M, Rahbarizadeh F, Abednazari H. Endurance training enhances ABCA1 expression in rat small intestine. *Eur J Appl Physiol* 2009;107:351-8. doi: 10.1007/s00421-009-1133-3
31. Rashid S, Genest J. Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism. *Obesity* 2007; 15:2875-88. doi: 10.1038/oby.2007.342
32. Soumian S, Albrecht C, Davies AH, Gibbs RG. ABCA1 and atherosclerosis. *Vasc Med* 2005;10:109-19.
33. Shearman J, Micklewright D, Hardcastle J, Hamlin M, Draper N. The effect of physical activity on serum lipids, lipoprotein, and apolipoproteins. *Arch Exerc Health Dis* 2010;1:43-9.
34. Curtiss LK1, Valenta DT, Hime NJ, Rye KA. What is so special about apolipoprotein a-i in reverse cholesterol transport?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:12-9. doi: 10.1161/01.ATV.0000194291.94269.5a



## Investigation of the Effect of Cardiac Rehabilitation Program on Peripheral Blood Mononuclear Cells ABCA1 Gene Expression in Myocardial Infarctions Patient

Alireza Hajighasemi (Ph.D.)<sup>1\*</sup>, Ali Asghar Ravasi (Ph.D.)<sup>2</sup>, Mohamadreza Kordi (Ph.D.)<sup>3</sup>, Amir Rashidlamir (Ph.D.)<sup>4</sup>, Akhtar Ghorghi (Ph.D.)<sup>5</sup>

1- Dept. of Exercise Physiology, Alborz campus, Tehran University, Tehran, Iran.

2- Dept. of Exercise Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, Tehran University, Tehran, Iran.

3- Dept. of Exercise Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, Tehran University, Tehran, Iran.

4- Dept. of Exercise Physiology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

5- Dept. of Exercise Physiology, Shahrood University, Shahrood, Iran.

Received: 23 June 2016, Accepted: 3 September 2016

### Abstract:

**Introduction:** Atherosclerotic heart disease is a major important cause of mortality in most countries. ABCA1 transporter is responsible for making and forming of HDL particles and therefore probably plays a crucial role in prevention of atherosclerosis. The purpose of this study was to assess the effect of rehabilitation training on ABCA1 gene expression of peripheral blood mononuclear cells (PBMN).

**Methods:** Twenty three myocardial infarctions patients were randomly selected and assigned into two groups; control (N=11) and experimental (N=12). Moderate resistance training was conducted by experimental group for 60 minutes at three sessions for eight weeks with 40-60% of one repetition maximum (1RM). Blood sample of subjects were collected before and after training. PBMN cells were separated and m-RNA purification was performed by real-time PCR. Data was analyzed by ANCOVA in SPSS software (significant level equal 0.05).

**Results:** Results showed that expression of PBMN ABCA1 m-RNA was significantly increased with moderate resistance training in myocardial infarctions patient group. There was no significant differences in mean of HDL-C, LDL-C ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** As result that moderate resistance training increases the expression of ABCA1 gene on PBMN cells of MI patient, improves the function of reverse cholesterol transfer, and probably prevents repetition of Ischemic.

**Keywords:** Moderate resistance training, ABCA1 gene, Reverse cholesterol transport.

Conflict of Interest: No

\*Corresponding author: A. Hajighasemi, Email: hajighasemi\_alireza@yahoo.com

**Citation:** 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 infarctions patient. Journal of Knowledge & Health 2017;11(4):23-29.