

## تأثیر طولانی مدت تمرین تناوبی شدید و مکمل سازی روغن بذر کتان و بر بیان ژن های درگیر در انتقال معکوس کلسترول در موش های صحرایی نر

صالح رحمتی احمدآباد<sup>۱</sup>، حسین شیروانی<sup>۲\*</sup>، وحید سبحانی<sup>۲</sup>

۱- گروه تربیت بدنی، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران  
۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران  
\* آدرس مکاتبه: تهران، میدان ونک، خیابان ملاصدرا، خیابان شیخ بهائی، کوچه شهید حسن نصرتی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، صندوق پستی: ۱۹۳۹۵-۵۴۸۷  
تلفن: ۸۲۴۸۲۳۹۵ (۰۲۱)، نامبر: ۸۸۶۰۰۰۳۰ (۰۲۱)  
پست الکترونیک: shirvani@bmsu.ac.ir

تاریخ تصویب: ۹۶/۳/۲۷

تاریخ دریافت: ۹۵/۶/۱۱

### چکیده

مقدمه: اثربخشی احتمالی تمرین ورزشی به همراه مکمل سازی در بهبود متابولیسم چربی و عوارض ناشی از اختلال آن موضوعی جذاب است.

هدف: هدف بررسی اثر تمرین تناوبی شدید و مکمل سازی روغن تخم کتان بر بیان ژن های **LXR**، **ABCG1**، **SR-BI**، **ABCA1** بافت های کبد و روده، همچنین غلظت **HDL**، **LCAT** و لیپیدهای پلاسمایی در رت های نر بود.

روش بررسی: چهار سر رت بالغ به صورت تصادفی به هشت گروه ۵ تایی شامل: کنترل سالین، تمرین سالین، ۳ دوز مکمل، تمرین و ۳ دوز مکمل تقسیم شدند. تمرین تناوبی شدید (به مدت ۱۰ هفته پنج جلسه ای) با شدت ۹۰ تا ۹۵ درصد  $VO_{2max}$  روی نوارگردان انجام شد. مکمل روغن تخم کتان نیز در دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰  $mg/kg$  مصرف شد. پنج روز پس از آخرین جلسه تمرینی رت ها قربانی و نمونه ها جمع آوری شد.

نتایج: یافته ها نشان داد تمرین باعث افزایش معنی دار در بیان ژن های **ABCA1** ( $P= ۰/۰۱$ ) و **ABCG1** ( $P= ۰/۰۳$ ) کبد، **ABCA1** ( $P= ۰/۰۴$ )، **LXR** ( $P= ۰/۰۵$ ) و **SRBI** ( $P= ۰/۰۱$ ) روده، همچنین غلظت **HDL** ( $P= ۰/۰۴$ ) و **LCAT** پلاسمایی ( $P= ۰/۰۴$ ) شد. مکمل باعث کاهش معنی دار در بیان ژن **ABCA1** کبد شد ( $P= ۰/۰۰۱$ ). بین بیان ژن **ABCG1** کبد با غلظت های **HDL** و **LCAT** پلاسمایی و همچنین بین بیان ژن **LXR** روده و **HDL** پلاسمایی رابطه مثبت و معنی داری وجود داشت.

نتیجه گیری: استفاده طولانی مدت حتی از روغن های اشباع نشده نیز ممکن است اثرات زیانبار بر قلب و عروق داشته باشد اما انجام تمرینات ایترنال شدید هوازی بواسطه افزایش بیان ژن های درگیر در فرآیند انتقال معکوس کلسترول می تواند مزیت های سلامتی به ارمغان آورد.

کل واژگان: انتقال معکوس کلسترول، تمرین تناوبی شدید، مکمل روغن تخم کتان، **LXR**، **ABCG1**، **ABCA1**



## مقدمه

همچنین توانایی HDL برای برداشت کلسترول به آنزیم LCAT (لیستین کلسترول آسیل ترانسفراز) وابسته است. این آنزیم ابتدا کلسترول را استریفیه کرده و سپس در مرکز HDL جای می‌دهد [۹]. مطالعات پیشین نشان داده‌اند فعالیت بدنی، رژیم غذایی و گیاهان دارویی می‌توانند بر بیان ژن پپتیدها و پروتئین‌ها تأثیرگذار باشند. در مورد فعالیت بدنی در دهه‌ی اخیر پژوهش‌هایی در مورد این خانواده (ABCs) انجام شده است، اما تأثیر برنامه‌ی ایتروال هوازی شدید بررسی نشده است. قنبری‌نیاکی و همکاران نشان دادند که شش هفته تمرین هوازی با شدت متوسط باعث افزایش بیان ژن ABCA1 کبد موش‌های صحرایی شده است. همچنین غلظت پلاسمایی HDL-C، Pre  $\beta$  HDL و آنزیم LCAT به‌طور معنی‌داری افزایش یافتند [۱۰]. خبازیان و همکاران نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط باعث افزایش بیان ژن ABCA1 بافت روده در موش‌های صحرایی شده است [۱۱]. همچنین نشان داده شده است که هشت هفته تمرین ورزشی با شدت پایین به‌طور معنی‌داری بیان ژن ABCA1 و ABCG1 را افزایش داده است. در مورد تأثیر رژیم‌های غذایی و مواد طبیعی بر ژن‌های مذکور نیز مطالعاتی انجام شده است. به عنوان مثال در یک پژوهش رژیم پرچرب، بیان ژن ABCA1، ABCG4 و ABCG8 را در بافت روده‌ی کوچک کاهش داده است [۱۲]. همچنین طبق پژوهشی که تأثیر سیلی‌مارین (Silymarin) را بر برخی ناقل‌های ABC بیان کرده است، این گیاه باعث بازخورد مثبت در انتقال‌دهنده‌های ABC شده است و با کاهش جذب کلسترول از روده تأثیر مثبتی بر نیمرخ لیپوپروتئینی پلازما داشته است [۱۳]. تاکنون مطالعه‌ای به بررسی تأثیر روغن بذر کتان بر بیان ژن‌های ABCA1، ABCG1، LXR و SRBI نپرداخته است. مطالعات پیشین نشان داده‌اند این گیاه سرشار از اسیدهای چرب غیراشباع مفید است. روغن تخم‌کتان (Flaxseed Oil) سبب کاهش کلسترول، تثبیت قند خون، جلوگیری از پوکی استخوان، کمک به کاهش وزن، افزایش سلامت سیستم ایمنی بدن و پیشگیری از سرطان می‌شوند. بنابراین احتمال دارد بر بیان ژن‌های درگیر در انتقال معکوس کلسترول مؤثر باشد که تاکنون بررسی نشده

اختلال در سوخت و ساز چربی، بویژه ازدیاد کلسترول، تری‌گلیسرید و کاهش غلظت لیپوپروتئین‌های پرچگال پلاسمایی، از جمله مواردی است که فرد را برای ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی مستعد می‌سازد. همچنین زندگی مدرن و ماشینی که با سبک زندگی غیرفعال توأم شده باعث به‌وجود آمدن چاقی و تشدید بیماری‌های قلبی-عروقی شده است. تاکنون پژوهشگران زیادی افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی در نتیجه‌ی افزایش مقدار چربی‌های خونی و کاهش خطر ابتلا به این بیماری‌ها را با افزایش غلظت HDL (High density lipoprotein) گزارش کرده‌اند [۱، ۲]. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که افزایش هر میلی‌گرم HDL می‌تواند به کاهش دو تا سه درصدی بیماری‌های قلبی-عروقی منجر شود. اعمال پیشگیرانه‌ی HDL (کاهش بیماری‌های قلبی) به دلیل نقشی که در فرایند انتقال معکوس کلسترول (Reverse cholesterol transport) (RCT) ایفا می‌کند، رخ می‌دهد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که در فرایند انتقال معکوس کلسترول، کلسترول‌های اضافی از بافت‌های محیطی به کبد بازگردانده می‌شوند تا در آنجا تجزیه و دفع شوند [۴، ۳]. این فرایند از چسبیدن ماکروفاژهای کلسترول‌دار به دیواره‌ی سلول‌ها و سرخرگ‌ها جلوگیری می‌کند؛ هموستاز کلسترول سلولی را حفظ کرده و از شریان‌ها در مقابل تصلب محافظت می‌کند [۵، ۶]. فرایند انتقال معکوس کلسترول (RCT) توسط ناقل‌های ABC میانجی‌گری می‌شود. انتقال‌دهنده‌های ABC (ATP-binding cassette transporters)، پروتئین‌هایی هستند که ATP را هیدرولیز کرده و انرژی را برای تحریک انتقال مولکول‌های مختلف از میان غشای سلولی مورد استفاده قرار می‌دهند. ABCA1 و ABCG1 از اعضای مهم این خانواده هستند که برای شکل‌گیری HDL ضروری می‌باشند. SR-IB (گیرنده‌ی رفتگر) نیز باعث تسهیل خروج کلسترول از سلول به HDL-C (لیپوپروتئین پر چگالی حامل کلسترول) می‌شود [۷]. LXRs ژن چندگانه‌ی متابولیسم چربی، از جمله ABCA1 را تنظیم می‌کند. آنها گیرنده‌های هسته‌ای هستند که متابولیسم کلسترول و اسیدهای صفاوی را تنظیم می‌کنند [۸].



شد. موش‌ها بوسیله ترکیبی از زایلین (۳-۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و کتامین (۳۰-۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند، خون‌گیری از قلب آنها انجام و در تیوپ‌های دارای ماده ضد انعقاد ریخته شد. سپس سانتریفیوژ شد و پلاسما در تیوپ‌های مخصوص قرار گرفت و در نیتروژن مایع منجمد شد. بافت‌های کبد و روده نیز برداشته شد، بلافاصله با محلول سالین سرد شستشو و به چند قسمت تقسیم شد. آنها نیز در تیوپ‌های مخصوص قرار گرفت و در نیتروژن مایع منجمد شدند [۱۴].

### روغن بذر کتان و روش تهیه آن

دانه تازه کتان از مناطق رویش آن در شهرستان مهریز واقع در استان یزد جمع‌آوری شد و روغن آن با استفاده از دستگاه روغن‌گیری استخراج شد و پس از تأیید توسط گروه تغذیه (آزمایشگاه کنترل کیفی) دانشگاه بقیه‌الله بر اساس وزن موش در سه دوز (۱۰، ۲۰، ۳۰) به گروه‌های مربوطه خوراندند و برای یکسان‌سازی اثر گاوآذ به گروه‌های دیگر سالین خوراندند.

### دوره و زمان‌بندی تمرینی

آشناسازی رت‌ها با پروتکل ورزشی تناوبی شدید با ۱۰ جلسه تمرین در دو هفته انجام شد به این صورت که در روز اول تمرین، رت‌ها با نهایت دقت و آرامش روی تردمیل قرار گرفتند و با سرعت بسیار پایین و یکنواخت شروع به تمرین کردند و در جلسات بعد که رت‌ها به خوبی و همگام با برنامه پیش آمدند، جهت آشنایی با پروتکل تناوبی مورد نظر با سرعت‌های کم از تمرین تناوبی استفاده شد تا رت‌ها به نوع تمرین عادت کردند و با پروتکل آشنا شدند. طی دو هفته زمان تمرین نیز افزایش یافت تا در پایان دو هفته، رت‌ها به زمان واقعی تمرین یعنی ۱۸ دقیقه در بدنه اصلی تمرین رسیدند. بعد از دو هفته، بدون هیچ نوع مشکلی در پروتکل و آشنایی رت‌ها، تمرین اصلی را به مدت ۱۰ هفته شروع و به پایان رساندند.

برنامه پروتکل فعالیت ورزشی [۱۵] با توجه به اصول طراحی برنامه‌های تناوبی شدید برای به حداکثر رساندن عملکرد دستگاه هوازی (هم جذب اکسیژن و هم ظرفیت

است. از طرفی تاکنون اثر تعاملی تمرین و مکمل روغن بذر کتان نیز بر بیان ژن‌های مذکور مورد مطالعه قرار نگرفته است. با توجه به توضیحات بالا پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر یک دوره تمرین تناوبی شدید و مکمل‌سازی روغن بذر کتان بر بیان ژن‌های LCAT, HDL, LXR, SR-BI, ABCG1, ABCA1 و لیپیدهای پلاسمایی در موش‌های صحرایی نر انجام شد.

## مواد و روش‌ها

### آزمودنی‌ها

چهل سر موش صحرایی بالغ از نژاد ویستار به عنوان نمونه آماری، به صورت تصادفی انتخاب شدند. حیوانات در حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله با دمای  $(\pm 2) 22$  درجه، رطوبت ۵۰-۴۵ درصد و چرخه تاریکی - روشنایی (۱۲ ساعت نور ۱۲ ساعت تاریکی) در قفس‌های مخصوص از جنس PVC با درپوش فلزی که کف آنها با تراشه‌های تمیز چوب پوشانده شده بود، نگهداری شدند. از غذای فشرده مخصوص موش صحرایی آزمایشگاهی ساخت شرکت بهپور کرج و آب تصفیه شده شهری در بطری‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری به صورت آزاد برای تغذیه حیوانات استفاده شد [۱۴]. به منظور انجام برنامه تمرین، رت‌ها، به صورت تصادفی به هشت گروه (پنج سر در هر گروه) شامل کنترل سالین (CS)، تمرین سالین (TS)، مکمل دوز ۱۰ mg/kg (CO1)، مکمل دوز ۲۰ mg/kg (CO2)، مکمل دوز ۳۰ mg/kg (CO3)، تمرین مکمل دوز ۱۰ mg/kg (TO1)، تمرین مکمل دوز ۲۰ mg/kg (TO2) و تمرین مکمل دوز ۳۰ mg/kg (TO3) تقسیم شدند. این مطالعه بر اساس اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد (NIH-Publication) و کلیه اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگهداری مناسب و عدم اجبار و بدرفتاری در تمرینات مد نظر قرار گرفت. مطالعه حاضر با اجازه‌نامه کتبی از معاونت پژوهشی دانشگاه بقیه‌الله انجام گرفت. پنج روز پس از آخرین جلسه تمرین موش‌ها بی‌تمرین ماندند و چهار ساعت قبل از قربانی شدن غذای آنها برداشته



غیرمستقیم ولی با دقت زیاد به شرح زیر مورد استفاده قرار گرفت: در ابتدا ۱۰ دقیقه گرم کردن با سرعت پایین (۱۰ متر بر دقیقه) انجام گرفت. بعد از گرم شدن، آزمون با دویدن رت‌ها با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت دو دقیقه شروع و سپس سرعت نوار گردان هر دو دقیقه یک بار به میزان ۰/۰۳ متر بر ثانیه (۱/۸ تا ۲ متر بر دقیقه) افزایش یافت تا حیوانات، دیگر قادر به دویدن نبودند. این سرعت به عنوان ۱۰۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی در نظر گرفته شد و حداکثر اکسیژن مصرفی کمتر، به عنوان درصدی از این شدت محاسبه شد.

#### اندازه‌گیری بیان ژن

استخراج RNA توسط کیت مخصوص ( AccuZol, Bioneer) انجام شد که از ۸۰-۱۰۰ میلی‌گرم بافت استفاده شد. برای ساخت cDNA یک میکرولیتر الیگو دی تی ۱۸ و ۱۰ میکرولیتر RNA در تیوپ‌های اتوکلاو شده با هم پیست شدند. سپس در PCR در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد و به مدت پنج دقیقه نگهداری شدند. پس از آن تیوپ‌ها بر روی یخ قرار گرفتند و به کیت مخصوص ( AccuPower RT PreMix, Bioneer) اضافه شدند و سپس ۱۲ میکرولیتر آب RNase Free به آن‌ها اضافه شد. تیوپ‌های جدید در PCR معمولی در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ دقیقه قرار گرفت تا cDNA ساخته شود. پس از آن دما برای پنج دقیقه به ۹۵ درجه سانتی‌گراد برده شد تا آنزیم ( Reverse transcriptase) غیرفعال شود. cDNA ساخته شده در دمای

اکسیداتیو عضلات اسکلتی) در شدتی نزدیک به حداکثر اکسیژن مصرفی و مدت آن بین دو الی چهار دقیقه و زمان برگشت به حالت اولیه فعال بین دو الی سه دقیقه باشد طراحی شده بود [۱۵]. هر جلسه اجرای HIIT شامل ۳۰ دقیقه فعالیت ورزشی بود که در جدول شماره ۱ آورده شده است.

در انتهای دو هفته آشنایی حداکثر اکسیژن مصرفی رت‌ها اندازه‌گیری شد و رت‌ها بر طبق پروتکل تمرینی که بر اساس درصدی از حداکثر اکسیژن مصرفی (که به متر بر دقیقه تبدیل می‌شد) تمرین را آغاز کردند. در پایان هر دو هفته آزمون حداکثر اکسیژن مصرفی برآورد و سرعت تمرینی جدیدی در هفته بعد، اعمال شد.

گروه‌های تمرینی، به مدت ۱۰ هفته و هر هفته پنج جلسه، تمرینات HIIT شامل دویدن با شدت ۹۰ تا ۹۵ درصد VO2max را روی نوارگردان مخصوص جوندگان، رأس ساعت ۱۸:۰۰ انجام دادند و در همین زمان، گروه کنترل برای یکسان‌سازی تأثیر استرس به مدت ۱۵ دقیقه روی تردمیل با سرعت دو متر در دقیقه قرار داده شدند [۱۴]. در زمان تمرین گروه (HIIT)، شیب تردمیل تغییری نداشت (شیب صفر درجه). پروتکل تمرینی تا پنج روز قبل از قربانی کردن رت‌ها ادامه داشت.

#### روش محاسبه حداکثر اکسیژن مصرفی

با توجه به عدم دسترسی به ابزار مستقیم مانند دستگاه تجزیه و تحلیل گر گازهای تنفسی با توجه به پژوهش‌های انجام شده اخیر توسط هویدال و همکارانش (۱۶) پروتکل

جدول شماره ۱- طرح پروتکل تمرین تناوبی شدید [۱۵]

سرد کردن	بدنه اصلی تمرین (سه تناوب)		گرم کردن	مراحل تمرین مؤلفه تمرین
	تناوب کم شدت	تناوب شدید		
شش دقیقه	دو دقیقه	چهار دقیقه	شش دقیقه	زمان تمرین (دقیقه)
۵۰ تا ۶۰ درصد	۵۰ تا ۶۰ درصد	۹۰ تا ۱۰۰ درصد	۵۰ تا ۶۰ درصد	شدت تمرین (VO2max)

• شیب تردمیل در طول تمامی مراحل تمرین صفر درجه بود.



خط پایه برای اولین بار قابل تشخیص می‌شود، برای هر یک از نمونه‌ها تعیین شد. مقدار mRNA ی ABCG1، ABCA1، LXR و SR-BI بر اساس بازدهی PCR و انحراف CT یک نمونه‌ی ناشناخته نسبت به کنترل با روش  $2^{-\Delta\Delta CT}$  برآورد شد. mRNA ی بتا اکتین به عنوان ژن مرجع مورد استفاده قرار گرفت. در این روش، از تفاوت CT ژن‌ها از CT بتا اکتین، مقدار  $\Delta CT$  به دست آمد. سپس از کاستن  $\Delta CT$  ی مربوط به گروه کنترل- سالیان از  $\Delta CT$  ی دیگر گروه‌ها مقادیر  $\Delta\Delta CT$  محاسبه شد. پس از آن مقدار  $2^{-\Delta\Delta CT}$  محاسبه شد [17]. به این ترتیب بیان ژن تمام گروه‌ها به طور نسبی و نسبت به گروه کنترل بیان شد.

### آنالیز آماری

برای دسته‌بندی و تعیین شاخص‌های پراکندگی از آمار توصیفی استفاده شد. از آزمون گلموگروف اسمیرنوف برای تشخیص توزیع طبیعی داده‌ها استفاده شد. برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها، از آزمون آنالیز واریانس دواراه و آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. برای بررسی رابطه‌ها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. تمام معنی‌داری‌ها در سطح  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد (با استفاده از نرم‌افزار SPSS, 19).

۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد تا برای واکنش‌های Real-time PCR مورد استفاده قرار گیرد (جدول شماره ۲). Real-time PCR بوسیله‌ی دستگاه کربت (Corbet) انجام گرفت. برای اندازه‌گیری هر ژن ۷/۵ میکرولیتر مستر سایبرگرین کیاژن ( Qiagen, GmbH, ) Cat. No. 204052; را با پنج میکرولیتر آب RNase Free مخلوط و یک میکرولیتر آغازگر رفت (Forward) و یک میکرولیتر آغازگر برگشت (Reverse) به همراه ۰/۵ میکرولیتر از cDNA اضافه شد. سپس تیوپ‌ها در دستگاه Real-time PCR با برنامه شامل ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای پنج دقیقه و پس از آن ۳۰-۴۵ بار در یک برنامه‌ی ۹۰ درجه سانتی‌گرادی به مدت پنج ثانیه و به دنبال آن در ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه قرار گرفتند.

تعیین کمیت Real-time بوسیله‌ی اندازه‌گیری افزایش تشعشع فلورسنس، در نتیجه‌ی اتصال رنگ سایبرگرین به DNA دو رشته‌ای در انتهای هر چرخه‌ی تکثیر انجام شد. در انتهای PCR، عمل گسستن رشته‌های DNA و ایجاد منحنی ذوب بوسیله‌ی حرارت دادن آهسته‌ی نمونه‌ها از ۷۲ تا ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و ثبت مستمر کاهش در فلورسنس در نتیجه‌ی افتراق دو رشته‌ی DNA انجام شد. چرخه‌ی آستانه (CT) که در آن افزایش فلورسنس ثبت شده در حد بیشتر از

جدول شماره ۲- آغازگرهای اختصاصی استفاده شده در مرحله‌ی ریل تایم (Real-time PCR)

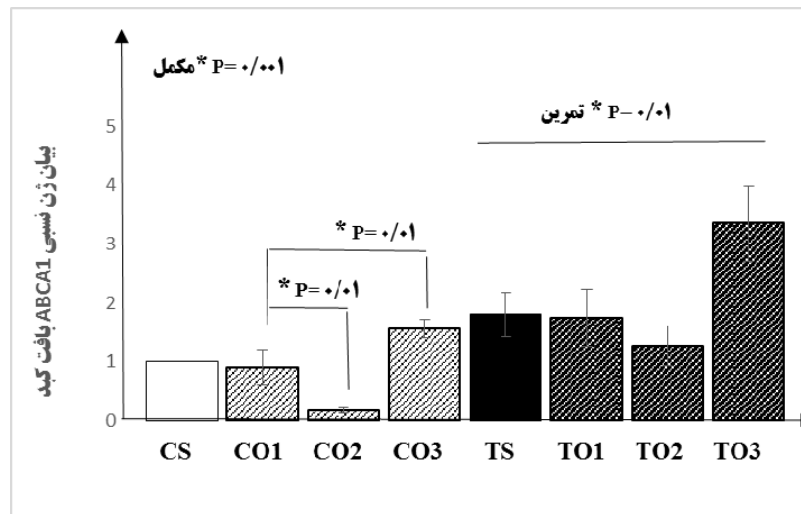
نام	آغازگر رفت	آغازگر برگشت	جفت باز
ABCA1	ACGAGATTGATGACCGCCTC	GCATCCACCCACTCTCTTC	۱۰۹
ABCG1	GCCATCCCTGTCTTGCTCTT	TCCTCTCGGTCCAAGCCATA	۱۴۳
LXR	CGAGGTGATGCTTCTGGAGAC	TGGAGAACTCAAAGATGGGGTT	۱۴۶
SR-BI	GGCTGCTGTTTGCTGCG	GCTGCTTGATGAGGGAGGG	۶۳
$\beta$ -actin	TATCGGCAATGAGCGGTTCC	AGCACTGTGTTGGCATAGAGG	۱۴۵



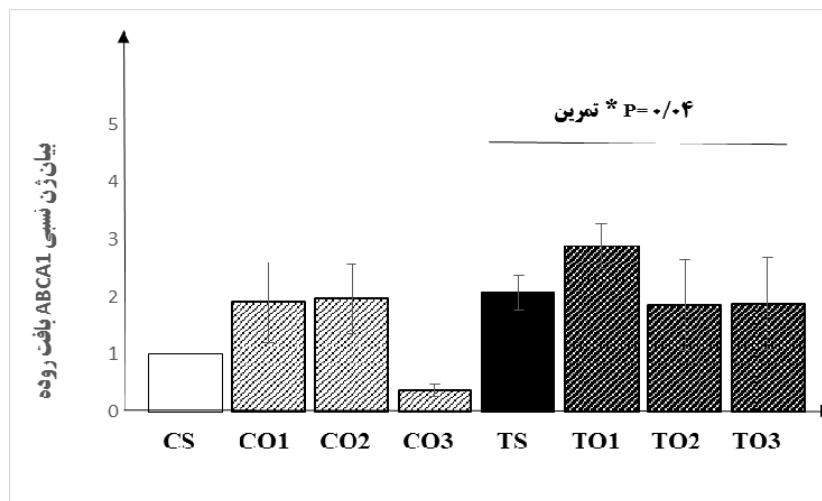
## نتایج

دوز ۲ و ۳ مشاهده شد ( $P=0/01$ ) (نمودار شماره ۱).  
 نتایج در مورد ABCA1 بافت روده نیز نشان داد تمرین  
 ( $F=4/190$  و  $P=0/04$ ) به طور مستقل باعث افزایش در بیان  
 ژن ABCA1 بافت روده شد ( $P=0/007$ ). مکمل ( $P=0/22$ )  
 و تعامل تمرین و مکمل ( $F=1/535$ ) و  $P=0/56$   
 اثر معنی داری ABCA1 بافت روده نشان ندادند  
 (نمودار شماره ۲).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرین ( $P=0/01$ ) و  
 ABCA1 بافت کبد در بیان ژن ABCA1 به طور مستقل باعث افزایش در بیان ژن  
 بافت کبد شد. همچنین مکمل ( $F=7/216$  و  $P=0/001$ ) باعث  
 کاهش معنی دار در بیان ژن ABCA1 بافت کبد شد. به هر  
 حال تعامل آنها اثر معنی داری را نشان نداد ( $P=0/99$ ) و  
 اختلاف معنی داری بین گروه کنترل دوز ۱ با کنترل



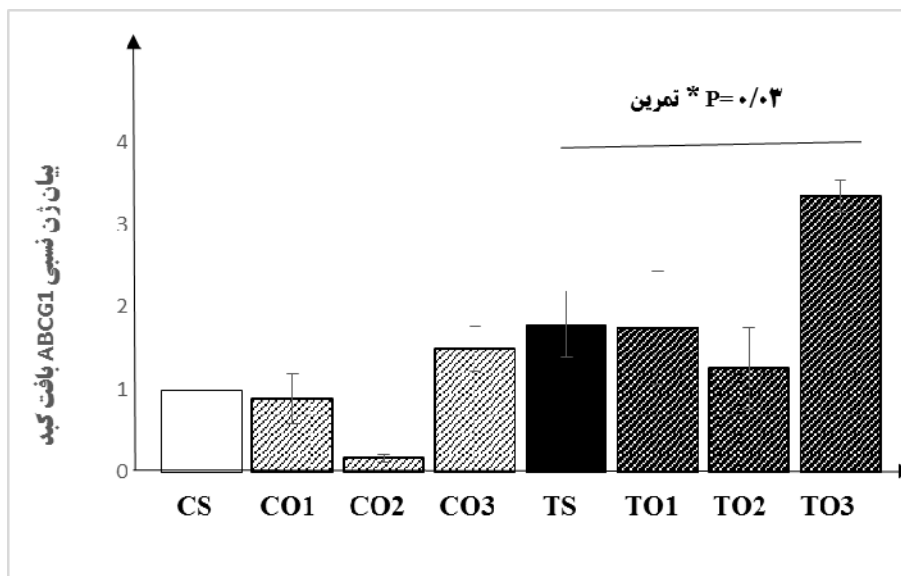
نمودار شماره ۱- تغییرات در بیان ژن ABCA1 بافت کبد نسبت به بتا اکتین، در گروه‌های مختلف پژوهش



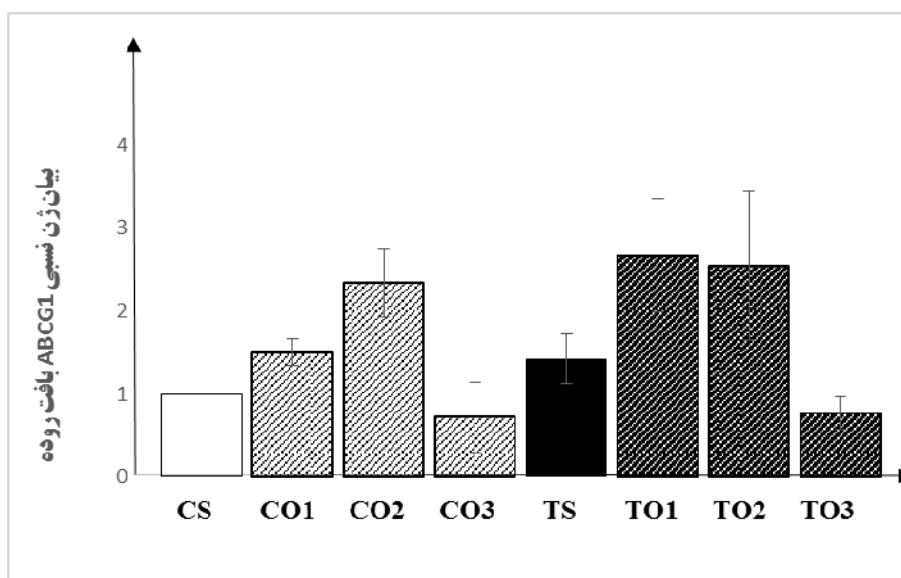
نمودار شماره ۲- تغییرات در بیان ژن ABCA1 بافت روده نسبت به بتا اکتین، در گروه‌های مختلف پژوهش

به هر حال ABCG1 بافت روده تغییر معنی‌داری را در اثر تمرین (P= ۰/۰۳ و F=۴/۶۹۵) یا مکمل (P= ۰/۰۹) و (F=۲/۳۰۵) یا تعامل تمرین و مکمل (P= ۰/۸۶ و F=۰/۲۴۹) نشان نداد (نمودار شماره ۴).

همچنین تمرین (P= ۰/۰۳ و F=۴/۶۹۵) به طور مستقل باعث افزایش در بیان ژن ABCG1 بافت کبد شد. مکمل (P= ۰/۱۴ و F=۱/۹۰۱) و تعامل تمرین و مکمل (P= ۰/۹۰) اثر معنی‌داری ABCG1 بافت کبد نشان ندادند (نمودار شماره ۳).



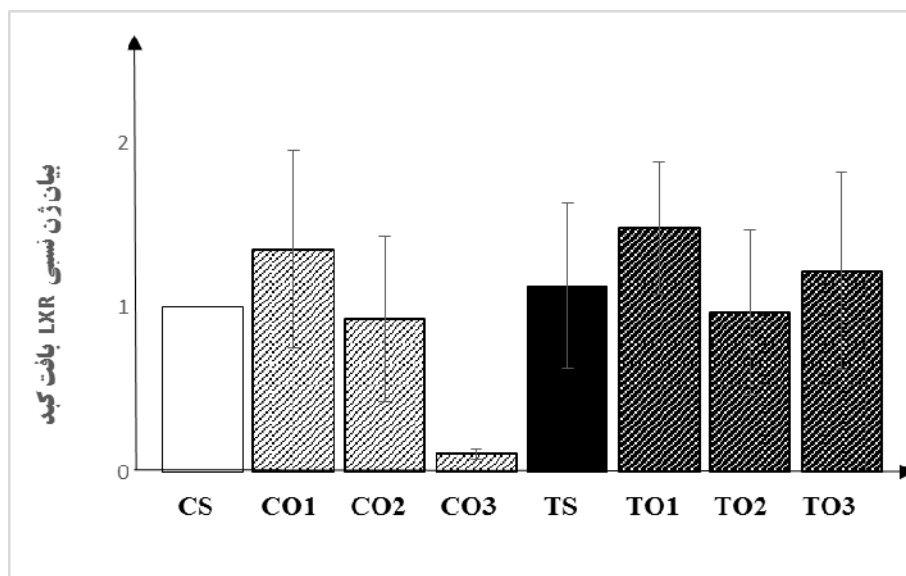
نمودار شماره ۳- تغییرات در بیان ژن ABCG1 بافت کبد نسبت به بتا اکتین، در گروه‌های مختلف پژوهش



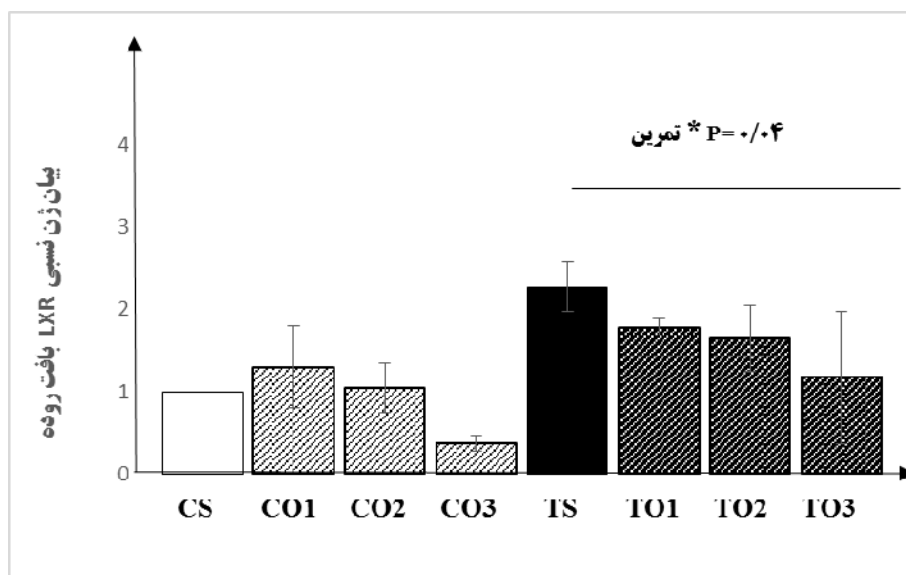
نمودار شماره ۴- تغییرات در بیان ژن ABCG1 بافت روده نسبت به بتا اکتین، در گروه‌های مختلف پژوهش

تمرین ( $P=0/05$  و  $F=4/098$ ) به طور مستقل باعث افزایش در بیان ژن LXR بافت روده شد. مکمل ( $P=0/40$  و  $F=0/992$ ) و تعامل تمرین و مکمل ( $P=0/89$  و  $F=0/209$ ) اثر معنی داری را نشان ندادند (نمودار شماره ۶).

LXR بافت کبد نیز تغییر معنی داری در اثر تمرین ( $P=0/33$  و  $F=0/959$ )، مکمل ( $P=0/52$  و  $F=0/784$ ) و تعامل تمرین و مکمل ( $P=0/65$  و  $F=0/553$ ) نداشت (نمودار شماره ۵).



نمودار شماره ۵- تغییرات در بیان ژن LXR بافت کبد نسبت به بتا اکتین، در گروه‌های مختلف پژوهش



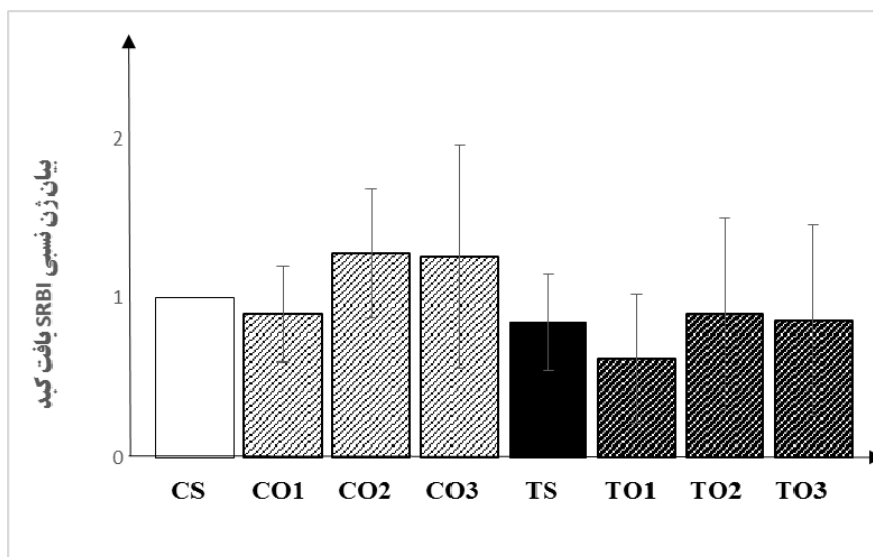
نمودار شماره ۶- تغییرات در بیان ژن LXR بافت روده نسبت به بتا اکتین، در گروه‌های مختلف پژوهش



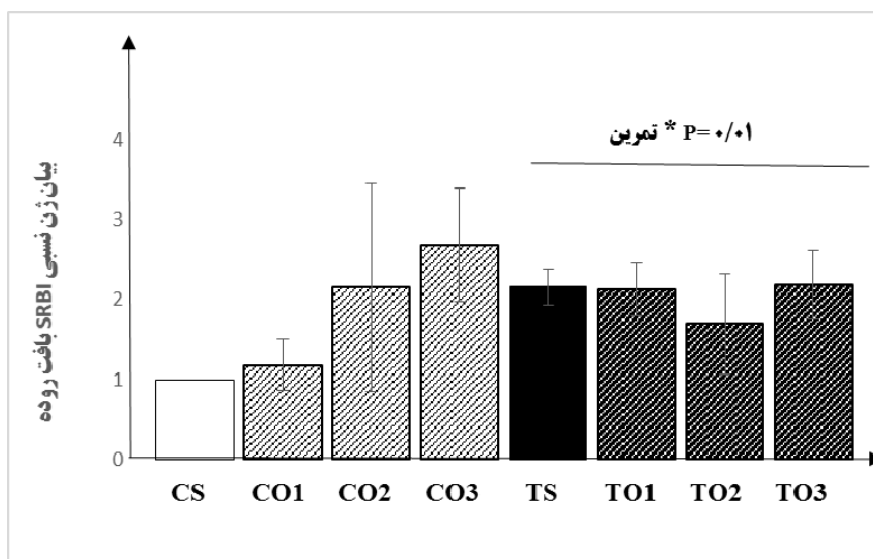
افزایش در بیان ژن SRBI بافت روده شد. مکمل (P= ۰/۱۴) و همچنین اثر معنی داری بر بیان ژن مذکور نداشت. همچنین تعامل آنها اثر معنی داری را نشان نداد (P= ۰/۴۶ و F=۰/۸۶۶) (نمودار شماره ۸).

تمرین (P= ۰/۴ و F=۰/۷۷۲) و مکمل (P = ۰/۹) و همچنین تعامل آنها اثر معنی داری را نشان نداشتند. (F=۰/۱۷۹ و P = ۰/۹۹) (نمودار شماره ۷).

تمرین (P= ۰/۰۱ و F=۶/۱۴۵) به طور مستقل باعث



نمودار شماره ۷- تغییرات در بیان ژن SRBI بافت کبد نسبت به بتا اکتین، در گروه‌های مختلف پژوهش

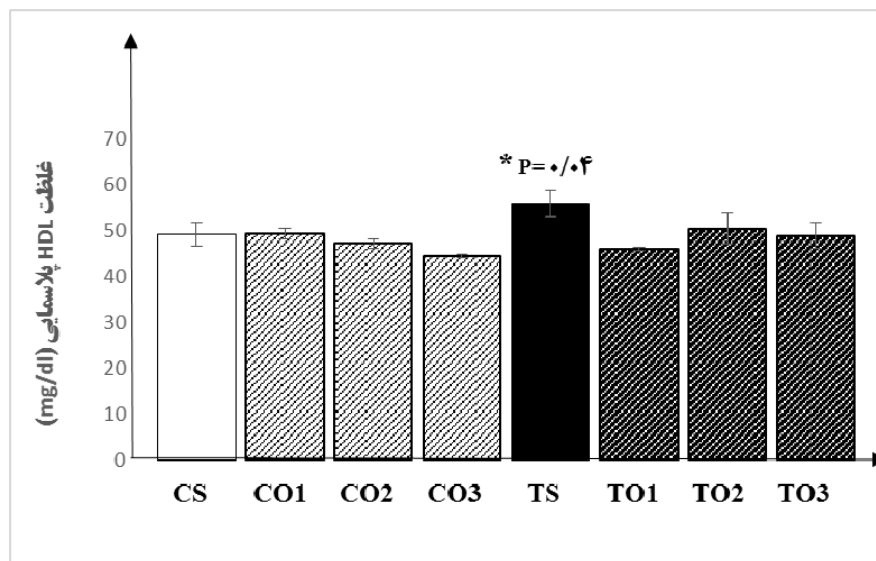


نمودار شماره ۸- تغییرات در بیان ژن SRBI بافت روده نسبت به بتا اکتین، در گروه‌های مختلف پژوهش

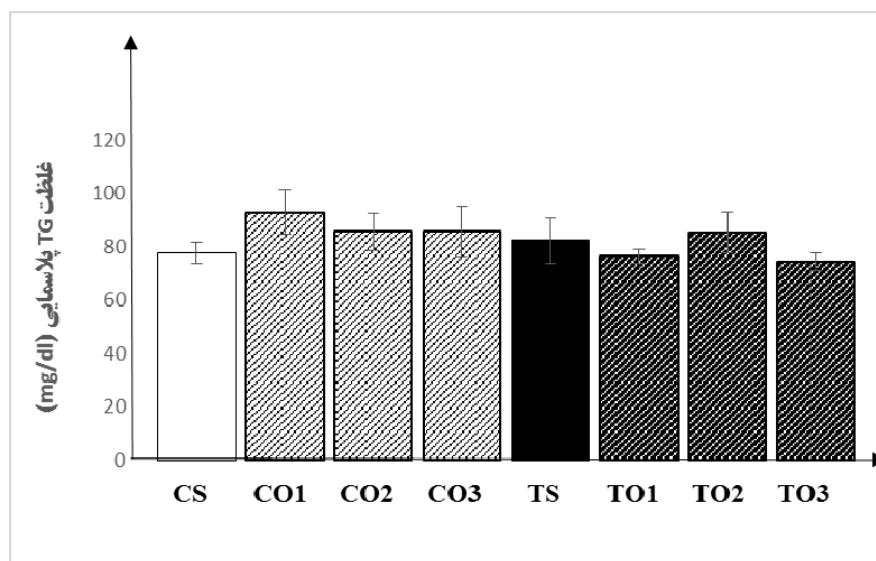


تمرین از تمامی آنها غلظت بیشتری داشت (نمودار شماره ۹).  
تمرین (P=۰/۲۳ و F=۱/۴۷۰) و مکمل (P=۰/۷۷) و  
نداشتند. همچنین تعامل آنها اثر معنی داری بر تغییرات در غلظت TG پلاسمایی  
نداشتند. همچنین تعامل آنها اثر معنی داری را نشان نداد  
(P=۰/۳۹ و F=۱/۰۲۸) (نمودار شماره ۱۰).

تمرین (P=۰/۰۸ و F=۳/۱۷۹) و مکمل (P=۰/۰۶) و  
اثر معنی داری بر غلظت HDL پلاسمایی نداشتند.  
همچنین تعامل آنها اثر معنی داری را نشان نداد (P=۰/۱۴) و  
با این حال اختلاف معنی داری بین گروه کنترل  
(F=۱/۹۲۳). با این حال اختلاف معنی داری بین گروه تمرین  
سالمین و تمرین سالمین یافت شد (P=۰/۰۴).  
سالمین با تمام گروه‌های پژوهش اختلاف معنی دار یافت شد و



نمودار شماره ۹- تغییرات در غلظت HDL پلاسمایی، در گروه‌های مختلف پژوهش



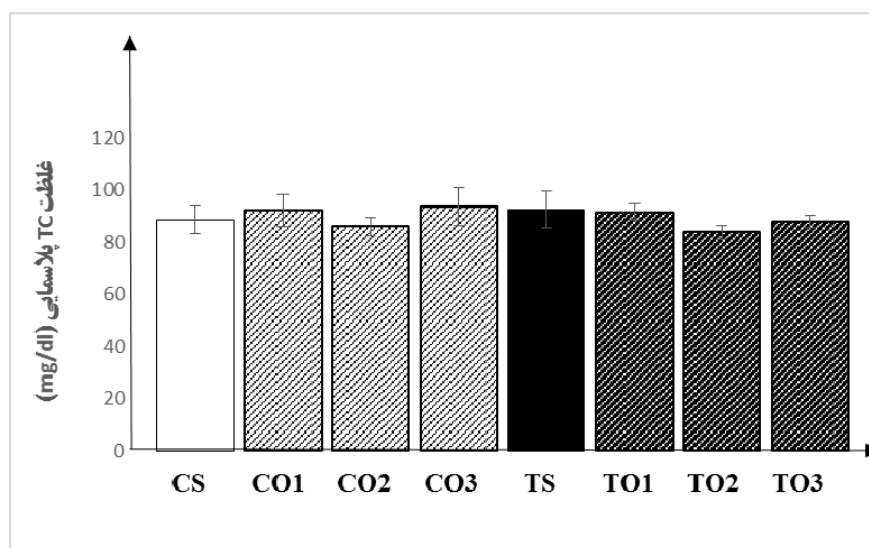
نمودار شماره ۱۰- تغییرات در غلظت TG پلاسمایی در گروه‌های مختلف پژوهش

آنها اثر معنی‌داری را نشان نداد ( $F=0/915$  و  $P=0/44$ ) (نمودار شماره ۱۲).

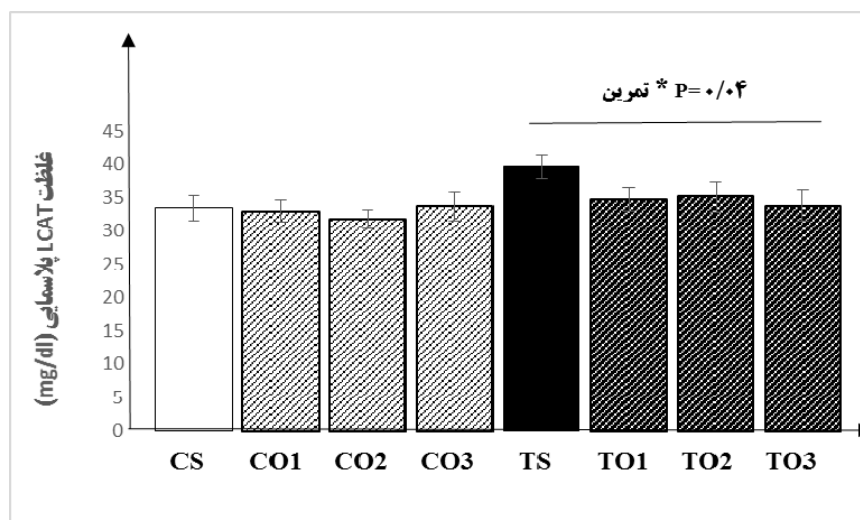
استفاده از ضریب همبستگی پیرسون نشان داد بین بیان ژن ABCG1 کبد با غلظت‌های HDL و LCAT پلاسمایی رابطه مثبت و معنی‌داری وجود دارد (جدول شماره ۳). همچنین بین بیان ژن LXR بافت روده و HDL رابطه مثبت و معنی‌داری وجود داشت (جدول شماره ۳).

تمرین ( $F=0/775$  و  $P=0/74$ ) و مکمل ( $F=0/104$  و  $P=0/51$ ) اثر معنی‌داری بر تغییرات در غلظت TC پلاسمایی نداشتند. همچنین تعامل آنها اثر معنی‌داری را نشان نداد ( $F=0/82$  و  $P=0/299$ ) (نمودار شماره ۱۱).

تمرین ( $F=4/429$  و  $P=0/04$ ) به طور مستقل باعث افزایش در غلظت LCAT پلاسمایی شد. مکمل ( $P=0/35$ ) و اثر معنی‌داری بر غلظت آن نداشت. همچنین تعامل



نمودار شماره ۱۱- تغییرات در غلظت TC پلاسمایی در گروه‌های مختلف پژوهش



نمودار شماره ۱۲- تغییرات در غلظت LCAT پلاسمایی در گروه‌های مختلف پژوهش



جدول شماره ۳- همبستگی بین بیان ژن‌های بافت کبد و روده با متغیرهای پلاسمایی

متغیر	HDL		TG		TC		LCAT	
	ضریب همبستگی	سطح معنی داری	ضریب همبستگی	سطح معنی داری	ضریب همبستگی	سطح معنی داری	ضریب همبستگی	سطح معنی داری
ABCA1 کبد	۰/۱۶	۰/۳۰	۰/۰۸	۰/۶۱	۰/۰۴	۰/۷۷	۰/۰۰۱	۰/۹۹
ABCA1 روده	۰/۲۴	۰/۱۳	-۰/۰۴	۰/۸۰	-۰/۰۴	۰/۷۸	-۰/۰۷	۰/۶۴
ABCG1 کبد	*۰/۳۴	۰/۰۳	-۰/۲۰	۰/۱۹	۰/۰۵	۰/۷۶	*۰/۳۹	۰/۰۱
ABCG1 روده	۰/۲۲	۰/۱۷	-۰/۰۳	۰/۸۴	-۰/۱۸	۰/۲۷	۰/۰۶	۰/۷۰
LXR کبد	۰/۰۲	۰/۸۸	۰/۲۳	۰/۱۴	۰/۰۲	۰/۸۵	-۰/۱۲	۰/۴۵
LXR روده	*۰/۳۷	۰/۰۱	-۰/۱۲	۰/۴۵	۰/۰۲	۰/۸۶	۰/۱۶	۰/۳۲
SRBI کبد	-۰/۱۷	۰/۲۹	۰/۱۴	۰/۳۷	۰/۰۷	۰/۶۵	-۰/۲۱	۰/۱۷
SRBI روده	-۰/۰۲	۰/۰۶	-۰/۰۹	۰/۵۴	-۰/۰۶	۰/۷۰	-۰/۰۳	۰/۸۲

## بحث

بیشتری از ژن ABCA1 لکوسیت را نیز داشتند [۲۲]. افزایش در بیان ژن ABCA1 و ABCG1 در پژوهش حاضر با افزایش در ABCG1 و ABCA1 پس از تمرینات ورزشی در پژوهش‌های فوق همخوانی دارد. مکانیسم‌های احتمالی در مورد تأثیر فعالیت بدنی بر بیان این ژن‌ها مطرح می‌باشد. فعال شدن گیرنده‌های X کبدی (LXR)- $\alpha$  یا (Liver X receptor)  $\beta$  - LXR توسط اکسی استرول‌ها مشتق شده از کلسترول، از جمله هیدروکسی کلسترول ۲۲ و هیدروکسی کلسترول ۲۷، و همچنین دیگر لیگاندهای فارماکولوژیک، بیان ژن ABCA1 را افزایش می‌دهند [۲۴]. فعال شدن LXR توسط لیگاندهای اکسی استرول باعث رونویسی ABCA1 در ماکروفاژها و فیبروبلاست می‌شود. فعال شدن LXR خروج کلسترول سلولی به apoA-I را بهبود می‌بخشد [۲۵].

پژوهش‌های زیادی، تأثیر ABCA1 را بر تغییرات در متابولیسم HDL و جریان کلسترول ماکروفاژ را بررسی کردند، اما آنها نتایج بحث برانگیز و متناقضی را به دست آوردند [۲۶-۲۸]؛ با این وجود، ABCA1 هنوز هم هدف نویدبخشی برای پژوهش‌ها متابولیسم لیپید و هدف درمانی برای پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی، باقی‌مانده است. علاوه بر این، اختلال ABCA1 یا ABCG1 در موش‌ها، تجمع بیش از حد کلسترول در ماکروفاژهای بافتی را افزایش داده است [۳۳-۲۹]. کاهش ABCA1 سلولی از راه مهار دارویی منجر به

به طور کلی پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت بدنی باعث افزایش بیان ژن‌های درگیر در انتقال معکوس کلسترول، در گروه‌های تمرین نسبت به کنترل شده است. در سال‌های اخیر مطالعاتی روی تأثیر ورزش بر بیان ژن خانواده ABC انجام شده است [۲۳-۱۸، ۱۴، ۱۱، ۱۰]. قنبری‌نیاکی و همکاران گزارش کردند که شش هفته تمرین روی تردمیل منجر به افزایش در بیان ژن ABCA1 کبد و افزایش معنی دار در غلظت HDL-c، HDL-pre $\beta$ ، LCAT در موش‌های صحرایی تمرین کرده شد [۱۰]. آنها همچنین افزایش در بیان ژن ABCA1 لنفوسیت را در پاسخ به تمرین مقاومتی دایره‌ای [۲۱]، افزایش در بیان ژن ABCA1 بافت قلب را در پاسخ به تمرینات استقامتی شدید نشان دادند [۱۹]. خبازیان و همکاران، نتایج مشابهی را در بیان ژن موردنظر در دو بافت کبد و روده پس از ۱۲ هفته تمرین روی تردمیل با شدت ۲۵ متر در دقیقه و برای مدت ۶۰ دقیقه گزارش نمودند، که بر طبق این پژوهش بیان ABCA1 در پاسخ به تمرین استقامتی افزایش می‌یابد [۱۱]. باتچر (Butcher) و همکاران نشان دادند که هشت هفته تمرین ورزشی با شدت پایین (۱۰۰۰ قدم راه رفتن در روز) به طور معنی داری بیان ژن ABCA1 و ABCG1 را افزایش داده است [۲۳]. هوانگ (Hoang) و همکاران نشان دادند که افرادی که دارای فعالیت بدنی بیشتری بودند، بیان



احتمالاً اسید چرب از طریق دو مکانیسم، می‌تواند باعث کاهش در بیان ژن‌های موردنظر شود. اول، کاهش در بیان انتقال‌دهنده‌های ABC، بوسیله‌ی TSA (Trichostatin A) (بازدارنده‌ی هیستون دآستیلاز (Histone deacetylase inhibitor) که در مطالعه حاضر بررسی نشده و نیاز به پژوهش‌های بیشتر دارد و دوم، کاهش بیان انتقال‌دهنده‌های ABC به واسطه‌ی کاهش در LXR (Liver X receptor). نشان داده شده است که اسیدهای چرب غیراشباع به طور معنی‌داری بیان ژن‌های ABCA1 و ABCG1 را به طور مستقل از LXR کاهش می‌دهد. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که اسید چرب ممکن است باعث تجزیه‌ی پروتئین ABCA1 از طریق فرایندهای درگیر در فسفوریلیسیون ABCA1 بوسیله‌ی پروتئین‌کینازها (Phosphorylation of ABCA1 by protein kinases) شود. نشان داده شده است که TSA نه تنها می‌تواند باعث افزایش در بیان ABCها شود، بلکه می‌تواند از بیان آنها در حضور اسید چرب جلوگیری کند. همچنین نشان داده شده است که افزایش در بیان TCA با افزایش در بیان PPAR $\gamma$  همسو است، در حالی که LXR کاهش یافته است و این می‌تواند حاکی مکانیسم احتمالی دوم، یعنی کاهش LXR مستقل از TCA باشد [۴۱، ۴۰]. ضمن اینکه نشان داده شده که تمرینات تناوبی شدید از طریق تعامل با عضلات اسکلتی فعال (بواسطه ترشح برخی مایوکاین‌ها از جمله آیریزین) می‌تواند بر فنوتیپ بافت چربی تأثیرگذار باشند [۴۲] و تمرینات تناوبی از طریق تعاملات ایمنوناندوکراینی (بواسطه ترشح برخی سایتوکاین‌ها) می‌توانند متابولیسم چربی و احتمالاً انتقال معکوس کلسترول را دستخوش تغییر قرار دهند [۴۳-۴۵] که البته نیاز به تحقیقات بیشتری در آینده دارد.

### نتیجه‌گیری

در مجموع مطالعه حاضر نشان داد یک دوره طولانی مدت فعالیت اینتروال شدید هوازی می‌تواند باعث افزایش بیان ژن‌ها (ABCA1، ABCG1، LXR، SRBI) و آنزیم (LCAT) درگیر در فرآیند انتقال معکوس کلسترول و احتمالاً بهره‌مندی از اثرات آن در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی شود.

کاهش شدید جریان کلسترول و فسفولیپیدهای سلولی به HDL یا apoA-1 در محیط کشت می‌شود [۳۵، ۳۴]. جریان کلسترول با واسطه‌ی ApoA-I با بیان بیش از حد ABCA1 در هر دوی آدیپوسیت‌ها و ماکروفاژها افزایش می‌یابد [۳۶] وانگ (Wang) و همکاران [۳۷] نشان دادند که ABCA1 بر RCT ماکروفاژ در محیط طبیعی در مدل موش تأثیر می‌گذارد. آنها نشان دادند که کمبود ABCA1 در ماکروفاژها انتقال کلسترول به کبد، صفرا و مدفوع را در حدود ۵۰ درصد کاهش می‌دهد. همانند ABCA1، ABCG1 توسط اکسی‌استرول‌های خاص فعال می‌شود که توسط LXR تنظیم می‌شود [۳۸]. LXR تنها مسیر تنظیم افزایشی ABCG1 نیست. لی (Li) و همکاران [۳۹] نشان دادند که فعال‌کننده گیرنده  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) فعال شده - تکثیرکننده پروکسی زوم، بیان ABCG1 را افزایش داده و جریان کلسترول به HDL در ماکروفاژهای صفاقی LXR موش ناک اوت را تحریک می‌کند، که نشان می‌دهد مسیر مستقل از LXR درگیر می‌شود. پژوهش حاضر نشان داد بیان این ژن در کبد تغییر معنی‌دار نداشته است بنابراین ممکن است ژن‌های درگیر در انتقال معکوس کلسترول در کبد از طریق مکانیسم‌های دیگری مانند PPAR تحریک شده باشد که در این پژوهش اندازه‌گیری نشده است و نیاز به مطالعات بعدی دارد. مطالعه حاضر رابطه مثبت و معنی‌دار بین بیان ژن ABCG1 کبد با غلظت HDL، همچنین بیان ژن LXR روده با غلظت HDL را نشان داد که با مطالب بالا همخوانی دارد.

برخی از یافته‌های پژوهش حاضر (ABCA1 کبد)، کاهش معنی‌داری ژن‌های درگیر در انتقال معکوس کلسترول را در گروه‌های دریافت‌کننده مکمل نشان داده است. مکانیسم آن ممکن است مربوط به اثر طولانی‌مدت مصرف مکمل روغنی باشد چنانچه مطالعات پیشین نشان دادند مصرف طولانی‌مدت مواد طبیعی سرشار از اسیدچرب غیر اشباع بیان ژن ABCA1، ABCG4 و ABCG8 را کاهش داده است [۱۲]؛ البته الگوی نمودار نشان می‌دهد تمرین HIIT سبب تعدیل این کاهش شده است. مطالعات در مورد تأثیر اسیدهای چرب غیراشباع بر بیان انتقال‌دهنده‌های ABC، محدود و متناقض است.



## تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح پژوهشی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) به راهنمایی دکتر حسین شیروانی می‌باشد. بدینوسیله نویسندگان از معاونت تحقیقات و فن‌آوری این دانشگاه کمال تشکر و قدردانی را دارند.

همچنین نشان داد استفاده طولانی مدت از روغن‌های چرب حتی روغن بذر کتان که سرشار از اسید چرب غیر اشباع است نیز ممکن است اثرات زیانبار بر برخی از این فاکتورها (ABCA1 کبد) داشته باشد. البته پژوهش حاضر تعدیل کاهش بیان این ژن در پاسخ به تمرین را نشان داد.

## منابع

1. Lange RA and Lindsey ML. HDL-cholesterol levels and cardiovascular risk: acCETPing the context. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (22): 2708-9.
2. Vislocky LM, Pikosky MA, Rubin KH, Vega-Lopez S, Gaine PC, Martin WF and et al. Habitual consumption of eggs does not alter the beneficial effects of endurance training on plasma lipids and lipoprotein metabolism in untrained men and women. *J. Nutr. Biochem.* 2009; 20 (1): 26-34.
3. Fielding CJ, Fielding PE. Cellular cholesterol efflux. *Biochim. Biophys. Acta* 2001; 1533 (3): 175-89.
4. Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, de la Llera-Moya M, Phillips MC and Rothblat GH. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (5): 712-9.
5. Hayden MR, Clee SM, Brooks-Wilson A, Genest J, Jr., Attie A and Kastelein JJ. Cholesterol efflux regulatory protein, Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Curr. Opin. Lipidol.* 2000; 11 (2): 117-22.
6. van der Velde AE. Reverse cholesterol transport: from classical view to new insights. *World J. Gastroenterol* 2010; 16 (47): 5908-15.
7. Yancey PG, de la Llera-Moya M, Swarnakar S, Monzo P, Klein SM, Connelly MA and et al. High density lipoprotein phospholipid composition is a major determinant of the bi-directional flux and net movement of cellular free cholesterol mediated by scavenger receptor BI. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (47): 36596-604.
8. Padovani AM, Molina MF and Mann KK. Inhibition of liver x receptor/retinoid X receptor-mediated transcription contributes to the proatherogenic effects of arsenic in macrophages in vitro. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (6): 1228-36.
9. Wang N and Tall AR. Regulation and mechanisms of ATP-binding cassette transporter A1-mediated cellular cholesterol efflux. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23 (7): 1178-84.
10. Ghanbari-Niaki A, Khabazian BM, Hossaini-Kakhak SA, Rahbarizadeh F and Hedayati M. Treadmill exercise enhances ABCA1 expression in rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 361 (4): 841-6.
11. Khabazian BM, Ghanbari-Niaki A, Safarzadeh-Golpordesari A, Ebrahimi M, Rahbarizadeh F and Abednazari H. Endurance training enhances ABCA1 expression in rat small intestine. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2009; 107 (3): 351-8.
12. de Vogel-van den Bosch HM, de Wit NJ, Hooiveld GJ, Vermeulen H, van der Veen JN, Houten SM and et al. A cholesterol-free, high-fat diet suppresses gene expression of cholesterol transporters in murine small intestine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008; 294 (5): G1171-80.



- 13.** Vecera R, Zacharova A, Orolin J, Skottova N and Anzenbacher P. The effect of silymarin on expression of selected ABC transporters in the rat. *Veterinari Medicina* 2011; 56 (2): 59 - 62.
- 14.** Ghanbari-Niaki A and Rahmati-Ahmadabad S. Effects of a fixed-intensity of endurance training and pistacia atlantica supplementation on ATP-binding cassette G4 expression. *Chinese Medicine* 2013; 8 (1): 23.
- 15.** Shafiee A, Kordi M, Gaeini A, Soleimani M, Nekouei A and Hadidi V. The Effect of Eight Week of High Intensity Interval Training on Expression of Mir-210 and EphrinA3 Mrna in Soleus Muscle Healthy Male Rats. *Arak University of Medical Sciences J.* 2014; 17 (3): 26-34.
- 16.** Hoydal MA, Wisloff U, Kemi OJ and Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2007; 14 (6): 753-60.
- 17.** Livak KJ and Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001; 25 (4): 402-8.
- 18.** 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. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2014; 17 (3): 162-71.
- 19.** Ghanbari-Niaki A, Ghanbari-Abarghooi S, Rahbarizadeh F, Zare-Kookandeh N, Gholizadeh M, Roudbari F and 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 (4): 153-9.
- 20.** Ghanbari-Niaki A, Rahmati-Ahmadabad S and Zare-Kookandeh N. ABCG8 Gene Responses to 8 Weeks Treadmill Running With or Without Pistachia atlantica (Baneh) Extraction in Female Rats. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2012; 10 (4): 604-10.
- 21.** Ghanbari-Niaki A, Saghebjo M and 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 (1-3): 42-7.
- 22.** Hoang A, Tefft C, Duffy SJ, Formosa M, Henstridge DC, Kingwell BA and et al. ABCA1 expression in humans is associated with physical activity and alcohol consumption. *Atherosclerosis* 2008; 197 (1): 197-203.
- 23.** Butcher LR, Thomas A, Backx K, Roberts A, Webb R and Morris K. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008; 40 (7): 1263-70.
- 24.** Rigamonti E, Helin L, Lestavel S, Mutka AL, Lepore M, Fontaine C and et al. Liver X receptor activation controls intracellular cholesterol trafficking and esterification in human macrophages. *Circ. Res.* 2005; 97 (7): 682-9.
- 25.** Fu X, Menke JG, Chen Y, Zhou G, MacNaul KL, Wright SD and et al. 27-hydroxycholesterol is an endogenous ligand for liver X receptor in cholesterol-loaded cells. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (42): 38378-87.
- 26.** Assmann G, Herbert PN, Fredrickson DS and Forte T. Isolation and characterization of an abnormal high density lipoprotein in Tangier Disease. *J. Clin. Invest.* 1977; 60 (1): 242-52.
- 27.** Kakko S, Kelloniemi J, Von Rohr P, Hoeschele I, Tamminen M, Brousseau ME and et al. ATP-binding cassette transporter A1 locus is not a major determinant of HDL-C levels in a population at high risk for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003; 166 (2): 285-90.
- 28.** Brunham LR, Singaraja RR and Hayden MR.



Variations on a gene: rare and common variants in ABCA1 and their impact on HDL cholesterol levels and atherosclerosis. *Annu. Rev. Nutr.* 2006; 26: 105-29.

**29.** Aiello RJ, Brees D and Francone OL. ABCA1-deficient mice: insights into the role of monocyte lipid efflux in HDL formation and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23 (6): 972-80.

**30.** Christiansen-Weber TA, Voland JR, Wu Y, Ngo K, Roland BL, Nguyen S and et al. Functional loss of ABCA1 in mice causes severe placental malformation, aberrant lipid distribution, and kidney glomerulonephritis as well as high-density lipoprotein cholesterol deficiency. *Am. J. Pathol.* 2000; 157 (3): 1017-29.

**31.** Out R, Hoekstra M, Habets K, Meurs I, de Waard V, Hildebrand RB and et al. Combined deletion of macrophage ABCA1 and ABCG1 leads to massive lipid accumulation in tissue macrophages and distinct atherosclerosis at relatively low plasma cholesterol levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (2): 258-64.

**32.** Yvan-Charvet L, Pagler T, Gautier EL, Avagyan S, Siry RL, Han S and et al. ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation. *Science* 2010; 328 (5986): 1689-93.

**33.** Yvan-Charvet L, Ranalletta M, Wang N, Han S, Terasaka N, Li R and et al. Combined deficiency of ABCA1 and ABCG1 promotes foam cell accumulation and accelerates atherosclerosis in mice. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (12): 3900-8.

**34.** Hamon Y, Broccardo C, Chambenoit O, Luciani MF, Toti F, Chaslin S and et al. ABC1 promotes engulfment of apoptotic cells and transbilayer redistribution of phosphatidylserine. *Nat. Cell Biol.* 2000; 2 (7): 399-406.

**35.** McNeish J, Aiello RJ, Guyot D, Turi T, Gabel C, Aldinger C and et al. High density lipoprotein deficiency and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette

transporter-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2000; 97 (8): 4245-50.

**36.** Howard AD, Verghese PB, Arrese EL and Soulages JL. Characterization of apoA-I-dependent lipid efflux from adipocytes and role of ABCA1. *Mol. Cell Biochem.* 2010; 343 (1-2): 115-24.

**37.** Wang MD, Franklin V and Marcel YL. In vivo reverse cholesterol transport from macrophages lacking ABCA1 expression is impaired. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27 (8): 1837-42.

**38.** Teupser D, Kretzschmar D, Tennert C, Burkhardt R, Wilfert W, Fengler D and et al. Effect of macrophage overexpression of murine liver X receptor-alpha (LXR-alpha) on atherosclerosis in LDL-receptor deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (11): 2009-15.

**39.** Li AC, Binder CJ, Gutierrez A, Brown KK, Plotkin CR, Pattison JW and et al. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma. *J. Clin. Invest.* 2004; 114 (11): 1564-76.

**40.** Lee J, Park Y and Koo S. ATP-binding cassette transporter A1 and HDL metabolism: effects of fatty acids. *J. Nutr. Biochem.* 2012; 23 (1): 1-7.

**41.** Ku C, Park Y, Coleman S and Lee J. Unsaturated fatty acids repress expression of ATP binding cassette transporter A1 and G1 in RAW 264.7 macrophages. *J. Nutr. Biochem.* 2011; 1821 (2): 303-12.

**42.** Shirvani H and Aslani J. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on serum irisin and expression of skeletal muscle PGC-1 $\alpha$  gene in male rats. *Tehran Univ. Med. J.* 2017; 75 (7): 513-520.

**43.** Shirvani H, Rahimi M and Rostamkhani F. Effect of a Karate Competition on Indicators of Inflammation and Muscle Tissue Injury in Soldier's Karate-Ka. *J. Mil. Med.* 2015; 17 (3): 137-143.

**44.** Sobhani V and Shirvani H. The Effect of a Period of Selected Aerobic Training on the





Response of Thyroid and Cortisol Hormones to Exhaustive Exercise in Women. *J. Mil. Med.* 2016; 18 (3): 253-261

45. Shirvani H, TaheriChadorneshin H and

Kimiagar F. The Effect of Intense Endurance Exercise Training and Consumption of Cinnamon Powder on Sex Hormones in Trained Male Cyclists. *J. Mil. Med.* 2017; 19 (3): 245-252.



## Long Term Effect of High Intensity Interval Training and Flaxseed Oil Supplementation on the Expression of Genes Involved in Reverse Cholesterol Transport in Male Rats

Rahmati-Ahmadabad S (Ph.D.)<sup>1</sup>, Shirvani H (Ph.D.)<sup>2\*</sup>, Sobhani V (M.D.)<sup>2</sup>

1- Department of Physical Education, Pardis Branch, Islamic Azad University, Pardis, Iran

2- Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\*Corresponding author: Exercise Physiology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Nosrati alley, sheikh Bahaei Street, Mollasadra Street, Vanak Square, Tehran, Post Office Box: 19395-5487, Iran

Tel: +98-21-82482395, Fax: +98-21-88600030

Email: shirvani@bmsu.ac.ir

### Abstract

**Background:** The potential effect of exercise training with supplementation in improving fat metabolism and complications of lipid disorders is an interesting subject.

**Objective:** The aim of this study was to investigate the effect of high intensity interval training and flax seed oil supplementation on liver and intestine ABCA1, SR-BI, ABCG1, LXR gene expression, as well as the concentration of HDL, LCAT and plasma lipids in male rats.

**Methods:** Forty adult Wistar rats were randomly divided into eight groups (n=5) including control-saline, training-saline, control-flaxseed oil (With 3 doses), and training-flaxseed oil. The training groups were given high-intensity interval training (10 weeks, five sessions in week) on a rodent treadmill at 90–95% of VO<sub>2</sub>max and supplement groups also received flaxseed oil with three different doses (10, 20 and 30 mg/kg per cage). Then rats were sacrificed and samples were collected.

**Results:** The results showed that the training created a significant increase (P<0.01) in the expression of liver ABCA1 and ABCG1 genes, intestine ABCA1, LXR and SRBI genes, as well as the plasma HDL and LCAT concentration. Supplements caused a significant decrease (P<0.001) in expression of liver ABCA1 genes. There was a significant and positive correlation between liver ABCG1 gene expression with plasma HDL and LCAT, as well as between intestine LXR gene expression with plasma HDL.

**Conclusion:** Long-term consumption of even unsaturated oils may have adverse effects on the cardiovascular system, but high intensity interval training can bring health benefits by increasing the expression of genes involved in reverse cholesterol transport.

**Keywords:** High-Intensity Interval Training, Flaxseed Oil Supplement, Reverse Cholesterol Transport, ABCA1, ABCG1, LXR

