



Original Article

The Simultaneous Effect of Moderate-Intensity Continuous Aerobic Exercise and Rice Bran Extract on ABCG5 and ABCG8 Gene Expression in the Intestinal Tissue of Rats Fed with High-Fat Diet

Hanieh Ravanbakhsh¹, PhD Candidate; Mohammad Ali Azarbaijani^{1*}, PhD; Hoseyn Fatolahi², PhD; Maghsoud Peeri¹, PhD; Saleh Rahmati Ahmabad², PhD

¹Department of Sports Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

²Department of Sports Physiology, Pardis Branch, Islamic Azad University, Pardis, Iran

Article Information

Article History:

Received: July 02, 2024

Accepted: November 18, 2024

*Corresponding Author:

Mohammad Ali Azarbaijani, PhD;
Department of Sports Physiology,
Central Tehran Branch, Islamic Azad
University, Tehran, Iran

Email: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

Abstract

Introduction: Cholesterol homeostasis in the intestinal absorption pathway is regulated by the expression of various genes, such as ABCG5 and ABCG8. This study aimed to investigate the effects of moderate-intensity continuous aerobic exercise and rice bran extract on the expression of the ABCG5 and ABCG8 genes in the intestinal tissue of rats fed with a high-fat diet.

Methods: For this study, 30 eight-week-old female rats were randomly divided into five groups (n=6 per group), including 1) normal diet control, 2) high-fat diet control, 3) high-fat diet with aerobic exercise, 4) high-fat diet with rice bran extract, and 5) high-fat diet with combined aerobic exercise and rice bran extract. The moderate-intensity continuous aerobic exercise program was conducted over 6 weeks. Rice bran ethanol extract was administered via gavage at a dosage of 60 mg/Kg. The data were analyzed using SPSS software (version 26).

Results: ABCG5 and ABCG8 gene expression showed a significant increase in both the normal diet control group and the aerobic exercise group compared to the high-fat diet control group. The rice bran extract group also demonstrated elevated gene expression compared to the high-fat diet control. Furthermore, the combination of aerobic exercise and rice bran extract resulted in a significant increase in the expression of the studied genes compared to the high-fat diet control group.

Conclusion: The combination of moderate-intensity continuous aerobic exercise and rice bran extract enhanced the expression of ABCG5 and ABCG8 genes—key regulators of intestinal cholesterol absorption—more effectively than either intervention alone.

Keywords: ABCG5 Protein; ABCG8 Protein; Exercise, Aerobic; Oryza; Intestines; Gene Expression; Diet, High-Fat

Please cite this article as:

Ravanbakhsh H, Azarbaijani MA, Fatolahi H, Peeri M, Rahmati Ahmabad S. The Simultaneous Effect of Moderate-Intensity Continuous Aerobic Exercise and Rice Bran Extract on ABCG5 and ABCG8 Gene Expression in the Intestinal Tissue of Rats Fed with High-Fat Diet. Sadra Med. Sci. J. 2025; 13(3): 598-613. doi: 10.30476/smsj.2025.103190.1554.



مقاله پژوهشی

اثر هم‌زمان تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط و عصاره سبوس برنج بر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 بافت روده در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با غذای چرب

هانیه روانبخش^۱، محمدعلی آذربایجانی^۱، حسین فتح‌اللهی^۲، مقصود پیری^۱، صالح رحمتی احمدآباد^۲

^۱گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
^۲گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۲۸

نویسنده مسئول:

محمدعلی آذربایجانی،

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد

اسلامی، تهران، ایران

پست الکترونیکی: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

مقدمه: هموستاز کلسترول در مسیر جذب روده‌ای تحت تأثیر بیان ژن‌های متفاوتی مانند ABCG5 و ABCG8 قرار دارد، لذا هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر هوازی تداومی با شدت متوسط و عصاره سبوس برنج بر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 بافت روده در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با غذای چرب بود. **مواد و روش‌ها:** تعداد ۳۰ سر موش صحرایی ماده دو ماهه به‌صورت تصادفی به ۵ گروه (۶ سر در هر گروه) شامل کنترل تغذیه غذای نرمال، کنترل تغذیه با غذای پرچرب، تمرین هوازی-تغذیه با غذای پرچرب و تمرین هوازی-سبوس برنج، و تغذیه با سبوس برنج تقسیم شدند. برنامه تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط به مدت ۶ هفته به طول انجامید. عصاره اتانولی سبوس برنج میزان ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به روش گاوآژ به موش‌های صحرایی خورانده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ آنالیز شد. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 در گروه کنترل تغذیه غذای نرمال و تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب افزایش معنادار یافت. عصاره اتانولی سبوس برنج نیز بیان ژن‌ها را در مقایسه با گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب افزایش داد. هم‌زمانی تمرین هوازی و عصاره سبوس برنج نیز موجب افزایش معنادار بیان ژن‌های مورد مطالعه در مقایسه با گروه کنترل تغذیه‌شده با غذای پرچرب شد.

نتیجه‌گیری: به‌طورکلی می‌توان گفت که هم‌زمانی تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط بیشتر از اثر هریک از آن‌ها به‌تنهایی موجب افزایش بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 به‌عنوان ژن‌های اثرگذار بر روند جذب روده‌ای کلسترول گردیده است.

کلمات کلیدی: پروتئین ABCG5، پروتئین ABCG8، ورزش هوازی، برنج، روده‌ها، بیان ژن، رژیم غذایی پرچرب

لطفاً این مقاله را به این صورت استناد کنید:

روانبخش ه، آذربایجانی م، فتح‌اللهی ح، پیری م، رحمتی احمدآباد ص. اثر هم‌زمان تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط و عصاره سبوس برنج بر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 بافت روده در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با غذای چرب. مجله علوم پزشکی صدرا. دوره ۱۳، شماره ۳، تابستان ۱۴۰۴، ۵۹۸-۶۱۳.

ABCG5 و ABCG8، کلسترول بیشتری را از انتروسیست به سمت مجرای روده منحرف می‌کند و به‌طور مؤثر اثر ضد چربی خونی ایجاد می‌نماید (۸). با این حال، ناتوانی بالقوه (یا کاهش توانایی) کلسترول در تعامل با ABCG5 و ABCG8 یکی از توضیح‌های احتمالی برای نرخ‌های جذب متفاوت بین کلسترول و فیتوسترول‌ها است (۹). انتقال معکوس کلسترول فرایندی است که طی آن کلسترول اضافی از دیواره عروق به آپولیپوپروتئین^{۱۳} A1 برای تشکیل HDL^{۱۴} می‌پیوندد و بدین ترتیب از خطر آتراسکلروز^{۱۵} پیشگیری می‌شود (۱۰). انتقال معکوس کلسترول یک سازوکار مؤثر در حذف کلسترول اضافی درون سلول‌ها است و پروتئین‌های ناقل ABC متصل به ATP که یک ابرخانواده از پروتئین‌های غشایی هستند، نقش برجسته‌ای در سازوکار انتقال معکوس کلسترول^{۱۶} دارند (۱۱). پروتئین‌های ABC به ATP متصل می‌شوند و از انرژی آن برای انتقال مولکول‌های مختلف در طول غشای پلاسمایی و غشاهای درون‌سلولی مربوط به شبکه اندوپلاسمی^{۱۷}، پروکسیزوم^{۱۸} و میتوکندری^{۱۹} استفاده می‌کنند (۱۲). ABCG5 و ABCG8 دو گلیکوپروتئین نیم ناقل هستند که به‌صورت هتروداایمر^{۲۰} با یکدیگر در انتقال غشایی کلسترول در سلول‌های کبدی و روده‌ای همکاری دارند (۱۳).

از نقطه نظر سلامتی، کارایی جذب کلسترول و تداخل با فرآیندهای سنتز کلسترول و لیپوپروتئین بسیار مورد توجه است، زیرا بسیاری از مطالعات جذب کلسترول را با غلظت کلسترول تام پلاسما^{۲۱} و لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL^{۲۲}) مرتبط کرده‌اند (۱۴). این پیوند به قدری مهم است که دسته‌ای از داروها یا مواد غذایی و نیز راهکارهای غیر دارویی مانند اثرگذاری فعالیت ورزشی ساخته شده‌اند که مانع جذب روده‌ای کلسترول و در نتیجه کاهش غلظت کلسترول LDL پلاسما می‌شوند (۱۵). جعفری و همکاران (۲۰۲۱) در مطالعه خود به بررسی تأثیر بازتوانی قلبی شامل تمرینات هوازی به مدت ۸ هفته (۳ جلسه در هفته) با شدتی معادل ۱۱ تا ۱۳ (شدت متوسط بر اساس مقیاس بورگ^{۲۳}) بر نیمرخ چربی و بیان ژن ABCG8

اضافه وزن و چاقی یکی از اصلی‌ترین بیماری‌های متابولیک^۱ ناشی از سبک زندگی است که منجر به تهدیدات بیشتر سلامتی می‌شود و به بیماری‌های مزمن متعددی از جمله سرطان، دیابت، سندرم متابولیک^۲ و بیماری‌های قلبی عروقی منجر می‌شود (۱)؛ بنابراین، تشخیص چاقی و عوامل اثرگذار بر توسعه بیماری از این طریق بسیار مهم است (۲). کلسترول^۳ جزء ضروری بدن انسان است. هر سلول بدن انسان می‌تواند در صورت نیاز کلسترول را سنتز کند، اما سلول‌ها نمی‌توانند کلسترول را با فرآیندهای اکسیداتیو^۴، کاتابولیز کنند؛ بنابراین، کلسترول اضافی باید به کبد منتقل و به صورت صفرا (به‌صورت کلسترول یا اسیدهای صفراوی) ترشح شود و از طریق روده از بدن دفع گردد (۳). برای سال‌های متمادی اعتقاد بر این بود که جذب کلسترول فرایندی ساده، مستقل از انرژی و انتشار غیرفعال است. سه پروتئین که بازیگران کلیدی و اصلی در کنترل جذب کلسترول هستند، شناسایی شده‌اند که عبارت‌اند از NPC1L^۵ و ناقل‌های کاست متصل به آدنوزین تری فسفات (ABC^۶) که شامل ناقل‌های کاست G5 متصل به آدنوزین تری فسفات (ABCG5^۷) و ناقل‌های کاست G8 متصل به آدنوزین تری فسفات (ABCG8^۸) هستند (۴). انتقال به داخل انتروسیست‌ها^۹ توسط انتقال‌دهنده NPC1L1 در بخش پروگزیمال^{۱۰} روده کوچک انجام می‌شود (۵). NPC1L1 همچنین فیتواسترول‌های^{۱۱} غذایی را به داخل انتروسیست منتقل می‌کند. علی‌رغم توانایی NPC1L1 برای انتقال کلسترول و فیتواسترول^{۱۲}، کمتر از ۱ درصد از فیتواسترول‌های رژیم غذایی وارد گردش خون می‌شود، درحالی‌که ۵۰ تا ۶۰ درصد کلسترول روده وارد گردش خون می‌گردد (۶). این پردازش متناوب فیتواسترول‌ها به دلیل وجود ABCG5 و ABCG8 است که به‌طور مؤثر فیتواسترول‌ها را به مجرای روده ترشح می‌کنند (۷). اگرچه نقش ABCG5 و ABCG8 روده‌ای در انتقال کلسترول به خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته است، اما این فرضیه وجود دارد که تنظیم مثبت ناقل‌های روده‌ای

13. Apolipoprotein A1

14. High Density Lipoprotein

15. Atherosclerosis

16. Reverse Cholesterol Transport

17. Endoplasmic Reticulum

18. Peroxisome

19. Mitochondria

20. Heterodimer

21. Total Plasma Cholesterol

22. Low-Density Lipoprotein

23. Borg Scale

1. Metabolic

2. Metabolic Syndrome

3. Cholesterol

4. Oxidative Processes

5. Niemann-Pick C1-Like 1

6. Adenosine Tri-Phosphate Binding Cassette Transporters

7. Adenosine Tri-Phosphate Binding Cassette Transporter G5

8. Adenosine Tri-Phosphate Binding Cassette Transporter G8

9. Enterocytes

10. Proximal

11. Phytosterols

12. Phytosterol

در سلول‌های سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی^{۲۴} پس از پیوند بای پس عروق کرونر^{۲۵} در مردان میانسال پرداختند و نتایج نشان داد که در گروه تجربی بیان ژن ABCG8 در سلول‌های PBMC افزایش و نیمرخ لیپیدی^{۲۶} بهبود یافت (۱۶). ضیاءالدینی دشتخاکی و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه خود نشان دادند که تمرین مقاومتی به مدت هشت هفته (۳ جلسه در هفته) با شدت ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه سازگاری‌های مطلوبی را بر روی بیان ژن ABCG8 القا می‌کند و از این طریق ممکن است به‌طور غیر مستقیم مانع تجمع کلسترول در عروق کرونر شود (۱۷). جلالی و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه تأثیر تمرینات تناوبی شدید و تداومی بر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 در رت‌های نر ویستار پس از رژیم پرچرب به این نتیجه دست یافتند که شاید تمرین‌های ورزشی بر بیان ژن ABCG5 نسبت به ABCG8 اثر بیشتری دارند و نیز تمرین اینتروال با شدت بالا^{۲۷} HIIT نسبت به تمرین تداومی، تأثیر بیشتری بر دفع کبدی کلسترول در مکانیزم انتقال معکوس کلسترول دارند (۱۸).

شواهد برجسته‌ای وجود دارد که الگوی زندگی به‌ویژه فعالیت بدنی و رژیم غذایی نقش مهمی در چاقی و عوارض منفی آن دارند. با این وجود، مکانیسم اصلی ایجاد چاقی و مشکلات پاتولوژیک^{۲۸} ناشی از آن به خوبی مشخص نشده است (۱۹). از طرف دیگر بهبود توده بدنی با وجود ادامه دریافت غذای پرچرب در مدل مطالعاتی موش صحرایی توسط مطالعات پیشین گزارش شده است (۲۰). با این وجود، به دلیل اثرپذیری چاقی از عوامل گوناگون، انجام فعالیت بدنی در تمامی شرایط، منجر به اثرات یکسانی در کنترل چاقی نمی‌شود (۲۱). تمرین هوازی با شدت متوسط به دلیل ایجاد تعادل بین کارایی و ایمنی، یکی از گزینه‌های رایج در مطالعات ورزشی است. این نوع تمرین باعث مصرف بهینه چربی‌ها به عنوان منبع انرژی می‌شود و فشار زیادی به سیستم قلبی عروقی وارد نمی‌کند، در نتیجه آسیب‌های احتمالی عضلانی و خستگی کمتر است و به افراد یا حیوانات آزمایشگاهی امکان می‌دهد تا برای مدت طولانی‌تر و با تکرار بیشتر تمرین کنند (۱۸). این شرایط باعث می‌شود تا اثرات تمرین به شکلی پایدار و قابل اعتماد ارزیابی شود، همچنین شدت متوسط تمرین، به لحاظ فیزیولوژیکی

برای گروه‌های متنوع از شرکت‌کنندگان قابل تحمل است و باعث افزایش پایداری به پروتکل‌های پژوهشی می‌شود (۲۰). در مطالعه لیو^{۲۹} و همکاران (۲۰۲۳)، ۶ هفته تمرین هوازی در نظر گرفته شد. انتخاب دوره ۶ هفته‌ای تمرین به دلیل دستیابی به تعادل بین زمان کافی برای مشاهده تغییرات فیزیولوژیک و جلوگیری از عوامل مخدوش‌کننده ناشی از دوره‌های طولانی‌تر است (۲۲). مطالعات ورزشی نشان می‌دهند که در بیشتر موارد، تغییرات در بیان ژن‌ها و تعدیل سیستم متابولیک پس از حدود ۴ تا ۶ هفته تمرین نمایان می‌شود و زمان کافی برای مشاهده اثرات مورد نظر فراهم می‌آید. دوره‌های طولانی‌تر مانند ۸ هفته ممکن است موجب تطابق‌های اضافی شود که تغییرات اولیه را تحت تأثیر قرار داده یا مداخلات غیر مرتبطی (مانند افزایش خستگی مزمن) در پی داشته باشد؛ بنابراین، انتخاب ۶ هفته تمرین به گونه‌ای انجام شد که امکان مشاهده تغییرات مؤثر را فراهم آورد و دقت نتایج حفظ شود (۱۷).

از طرف دیگر، مطالعات قبلی نشان داد که محصولات جانبی برنج حاصل از فرآیند آسیاب حاوی انواع مواد مغذی و ترکیبات زیستی فعال هستند که اثرات مفیدی بر سلامتی دارند. هسته برنج بسته به میزان آسیاب و نوع برنج از حدود ۷۰ درصد آندوسپرم نشاسته‌ای^{۳۰} (کل برنج آسیاب شده)، ۲۰ درصد پوسته برنج^{۳۱} و ۱۰ درصد سبوس برنج^{۳۲} تشکیل شده است (۲۳). برنج شکسته، پوسته برنج و سبوس برنج به عنوان محصولات جانبی در نظر گرفته می‌شوند (۲۴). تعداد قابل توجهی از مطالعات مزایای سبوس برنج را برای برخی پارامترهای سلامتی از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن نشان داده‌اند. مصرف متعادل غذاهای غنی از آنتی‌اکسیدان برای از بین بردن رادیکال‌های آزاد^{۳۳} که باعث استرس اکسیداتیو^{۳۴}، پیری زودرس سلول‌ها و آسیب قلبی و عضلانی می‌شوند، مهم است (۲۵، ۲۶). مطالعات متعددی روی انسان نیز برای بررسی اثر سبوس برنج بر چربی‌های خون انجام شده است (۲۷، ۲۸). در یک مداخله ۱۲ هفته‌ای با سبوس برنج تثبیت‌شده (۲۰ گرم در روز)، کاهش قابل توجهی در سطح سرمی کلسترول تام، LDL و نسبت LDL به لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) در بیماران دیابتی نوع ۲ مشاهده شد (۲۹). به‌طور کلی

29. Liu

30. Starchy Endosperm

31. Rice Husk

32. Rice Bran

33. Free Radicals

34. Oxidative Stress

24. Peripheral Blood Mononuclear Cells

25. Coronary Artery Bypass Graft

26. Lipid Profile

27. High-Intensity Interval Training

28. Pathological Problems

با توجه به مطالب می‌توان این‌گونه بیان کرد که مدیریت سطح کلسترول LDL یکی از راه‌های کنترل بیماری‌های ناشی از کلسترول مانند بیماری‌های قلبی-عروقی است و این نکته در افراد به یک معضل تبدیل شده است، زیرا سبک زندگی شهرنشینی و کم‌تحرکی و زنجیره مواد غذایی ناسالم سلامتی بشر امروزی را با خطر مواجه کرده است (۲۵). سبوس برنج می‌تواند در مسیر جذب روده‌ای کلسترول، بر بیان ABCG5 و ABCG8 تأثیرگذار و کمک‌کننده باشد (۲۴)؛ ولی این تغییرات با ورزش نامعلوم است زیرا این تغییرات در پاسخگویی ABCG5 و ABCG8 ممکن است به پیچیدگی فرآیند تغییرات بیان این دو ژن نسبت داده شود که شامل مشارکت آنزیم‌های متعدد و پروتئین‌های انتقال از طریق چندین مرحله است و درک فعلی ما هنوز از مکانیسمی که هر یک از این پروتئین‌ها در تنظیم کارایی جذب کلسترول شرکت می‌کنند، کامل نیست، لذا مطالعاتی که در خصوص تمرین هوازی و اثر توأم آن با مصرف سبوس برنج بر مسیر تغییرات ABCG5 و ABCG8 انجام می‌شوند، حائز اهمیت هستند. سؤال اصلی در این مطالعه این است که آیا تمرین هوازی هم‌زمان با مصرف عصاره اتانولی سبوس برنج^{۳۵} بر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 در مسیر روده‌ای در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با غذای چرب تأثیر دارد؟

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر روی موش‌های صحرایی (رت) در شرایط آزمایشگاهی انجام گرفت و از نوع تجربی بود.

حجم نمونه

۳۰ سر موش‌های صحرایی (رت)، ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی 33 ± 190 گرم که از انستیتو پاستور خریداری شدند.

روش انجام مطالعه

موش‌های صحرایی پس از انتقال به محیط آزمایشگاه جانوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، به‌صورت گروه‌های ۶ سر موش در قفس‌های پلی کربنات شفاف^{۳۶} در محیطی با دمای $22 \pm 1/4$ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. حیوانات به‌طور

تصادفی در ۵ گروه و هر گروه ۶ سر شامل: کنترل تغذیه غذای نرمال، کنترل تغذیه با غذای پرچرب، تمرین هوازی-تغذیه با غذای پرچرب و تمرین هوازی-سبوس برنج، تغذیه با سبوس برنج تقسیم شدند. نحوه انتخاب ۶ سر در هر گروه بدین گونه بود که از روش معادله منابع استفاده شد که توسط مید^{۳۷} در ۱۹۸۸ معرفی شده است. روش معادله منابع بر اساس تحلیل واریانس^{۳۸} (ANOVA) طراحی شده است و برای همه مطالعاتی که در آن‌ها از حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود، کاربرد دارد. در این روش فرض می‌شود که اگر حجم نمونه به‌درستی محاسبه شده باشد، مقدار درجه آزادی^{۳۹} (DF) بین ۱۰ تا ۲۰ خواهد بود. فرمول معادله منابع به‌صورت: $n = (DF/k) + 1$ تعریف شده است که هدف آن مقایسه متغیر کمی در دو یا چند گروه با یکدیگر است. k نشان‌دهنده تعداد گروه‌ها و n نشان‌دهنده حجم نمونه مورد نیاز است (۲۸):

طی دوره تحقیق، غذای ساخت شرکت به‌پرور به‌صورت پلت و با توجه به وزن کشتی هفتگی به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در اختیار حیوان قرار داده شد. آب موردنیاز حیوان نیز به‌صورت آزاد در دسترس قرار داده شد. به‌منظور آشناسازی با شرایط آزمایشگاه، حیوانات به مدت ۲ هفته قبل از شروع طرح در محیط آزمایشگاه مستقر شدند.

نحوه ایجاد مدل چاقی

به‌منظور ایجاد چاقی از رژیم غذایی پرچرب شامل ۴۰ درصد چربی (۲۰ درصد روغن سویا و ۲۰ درصد چربی حیوانی)، ۱۳ درصد پروتئین و ۴۷ درصد کربوهیدرات استفاده شد. رت‌های گروه‌های کنترل تغذیه با غذای پرچرب و غذای پرچرب تمرین هوازی به مدت شش هفته از این رژیم غذایی پیروی کردند و گروه کنترل غذای نرمال، از رژیم غذایی نرمال ویژه رت به‌صورت پلت^{۴۰} استفاده نمودند. پس از شش هفته نیز تمامی گروه‌ها به صورت نرمال تغذیه شدند (۲۹).

برنامه تمرین تداومی با شدت متوسط

برنامه تمرینی مورد استفاده در این مطالعه شش هفته، هفته‌ای پنج جلسه دویدن روی نوار گردان به‌صورت تداومی با شدت متوسط بود. شدت تمرین در هفته اول ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و در هفته آخر به ۶۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی رسید.

37. Mead

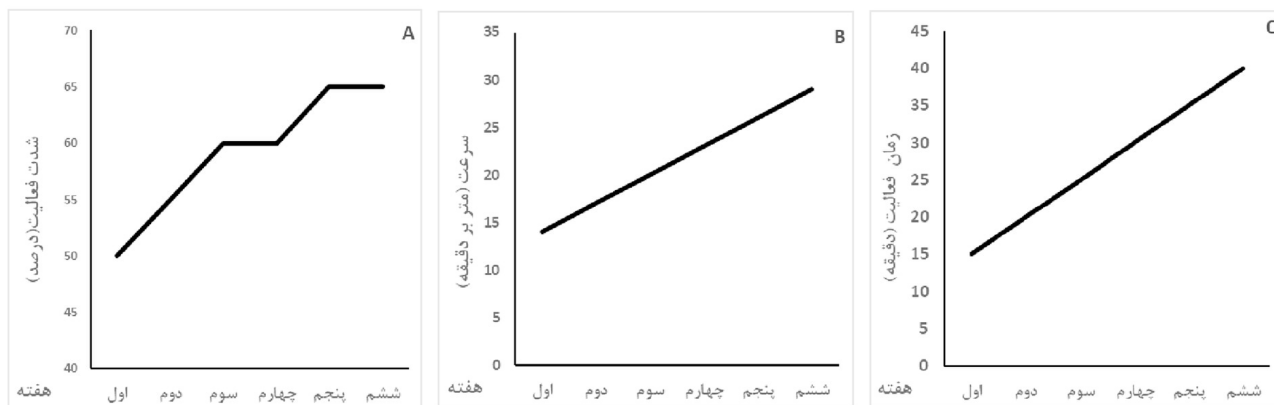
38. Analysis Of Variance

39. Degree Of Freedom

40. Pellet

35. Rice Bran Ethanol Extract

36. Transparent Polycarbonate



شکل ۱. جزئیات برنامه تمرینی (A: شدت برنامه تمرینی، B: سرعت برنامه تمرینی، C: زمان فعالیت برنامه تمرینی)

نحوه نمونه برداری

جهت حذف اثر حاد تمرین، نمونه برداری از حیوانات ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی انجام شد. بدین منظور ابتدا حیوانات با استفاده از تزریق صفاقی کتامین^{۴۵} (۳۰-۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین^{۴۶} (۳-۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند و بعد از عمل جراحی قفسه سینه، از بطن چپ قلب با سرنگ ۳ سی‌سی خونگیری انجام شد تا موش‌های صحرایی قربانی شوند. سپس بافت روده به‌صورت طولی با تیغ بیستوری^{۴۷} جدا شد و در میکروتیوب‌های^{۴۸} مخصوص در مایع نیتروژن قرار داده شد. سپس برای نگهداری به فریزر دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد منتقل گردید. در این مطالعه از کیت سنتز cDNA توسط ساینتیفیک ترمو^{۴۹} که با شماره کاتالوگ K۱۶۲۲ تولید شده است، استفاده شد. برای استخراج RNA و cDNA، حدود ۵۰ میلی گرم از بافت روده موش‌های صحرایی به‌صورت جداگانه جهت استخراج RNA کل به نسبت ۱ به ۱۲ در QIAzol Reagent Lysis هموزن گردید.

نحوه تعیین بیان ژن‌های مورد مطالعه

برای تعیین بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 به روش real-time PCR انجام شد. بدین منظور واکنش Real-Time PCR در دستگاه ای.بی.آی (ABA) ساخت کشور آمریکا انجام شد. درون هر چاهک از پلیت ۹۶ خانه‌ای، مخلوطی به حجم ۲۵ میکرولیتر متشکل از ۱۲/۵ میکرولیتر مخلوط اصلی سایبرگرین مسترمیکس^{۵۰} ۲ میکرولیتر از پرایمرهای اختصاصی هر ژن، ۴ میکرولیتر از DNA ژنومی و ۶/۵ میکرولیتر آب مقطر تهیه شد.

به‌منظور سازگاری رت‌ها قبل از شروع برنامه اصلی تمرینی یک هفته تمرین سازگاری با سرعت ۹ متر بر دقیقه و زمان ۲۰ دقیقه انجام شد. مدت‌زمان تمرین از ۱۵ دقیقه در هفته اول آغاز شد و هر هفته ۵ دقیقه به مدت تمرین افزوده گشت. شدت تمرین در روز اول از ۱۴ متر بر دقیقه آغاز شد و هر هفته ۳ متر بر دقیقه بر سرعت دوییدن اضافه شد. در هر جلسه رت‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه برای انجام فعالیت گرم می‌شدند و پس از پایان هر جلسه نیز به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه سرد می‌کردند (۲۹). جزئیات برنامه تمرینی در (شکل ۱) بخش‌های A، B، C ارائه شده است.

نحوه تهیه عصاره اتانولی سبوس برنج

به‌منظور آماده‌سازی و القای عصاره اتانولی سبوس برنج در این مطالعه، ابتدا سبوس گیاه برنج با نام علمی اوریزا ساتیوا^{۴۱} از منابع معتبر تهیه و توسط گیاه‌شناس تأیید شد. پس از خشک‌کردن در سایه و آسیاب کردن، ۲۰۰ گرم از گیاه آن در دستگاه پرکولاتور^{۴۲} ریخته شد. عصاره‌گیری به‌وسیله اتانول ۵۰ درصد به میزان ۱۰۰۰ میلی‌لیتر انجام گرفت. این کار برای سه بار تکرار گردید. عصاره‌های تجمع‌یافته و در یخچال برای انجام آزمایش‌های بعدی نگهداری گردید. جهت تعیین مقدار ماده خشک موجود در عصاره مایع مقدار مشخصی از آن در آون^{۴۳} خشک گردید. بر این اساس میزان ماده خشک موجود در این عصاره برابر ۱ درصد بود. عصاره اتانولی سبوس برنج با آب مقطر حل شد و با دوز ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به‌صورت گاوآژ^{۴۴} به رت‌ها خوراندن شد (۳۰).

45. Ketamine

46. Xylazine

47. Bisturi Razor

48. Micro Tube

49. Thermo Scientific

50. SYBR Green Master Mix

41. Oryza sativa

42. Perculator

43. Oven

44. Gavage

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده جهت سنجش بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8.

Gene name	Forward	Reverse
ABCG5	CCAGACCATGTGCATCTTAGG	TCACAAACACTTCCCCTTCC
ABCG8	GTGTCCGAGTGTCCAGATTAC	GAGCTGTGTAGACTTCCTGAG
GAPDH	AACCCATCACCATCTTCCAG	CCAGTAGACTCCACGACATAC

رت‌ها در (جدول ۱) نشان داده شده است.

تجزیه و تحلیل آماری

بعد از تحلیل آزمایشگاهی نمونه‌ها، برای توصیف کمی داده‌ها از شاخص‌های آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف استاندارد و آمار استنباطی استفاده شد. ابتدا جهت تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک^{۵۸} و برای تعیین تجانس واریانس از آزمون لون^{۵۹} استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از تحلیل واریانس یک‌راهه^{۶۰} ویژه گروه‌های مستقل استفاده شد. در صورت معنادار شدن اثر گروه، گروه‌ها با استفاده از آزمون پیگیری توکی^{۶۱} مورد مقایسه دو به دو قرار گرفتند. انجام کلیه امور آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ در سطح معنی‌داری $P \leq 0.05$ و اکسل^{۶۲} انجام شد.

ملاحظات اخلاقی

- نگهداری حیوانات مطابق با راهنمای انستیتوی بین‌المللی سلامت و پروتکل‌های این مطالعه با رعایت اصول اعلامیه هلسینکی^{۶۳} و ضوابط اخلاق پزشکی انجام شد.
- این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری با کد IR.IAU.SARI.REC.1401.182 تأیید گردید.

یافته‌ها

(جدول ۲) میانگین و انحراف معیار وزن موش‌های صحرایی گروه‌های مختلف تحقیق را در شروع و پایان پژوهش نشان می‌دهد. در گروه کنترل تغذیه غذای نرمال میانگین وزن اولیه رت‌ها ۱۶۱/۵ گرم بود که با افزایش تقریباً ۱۵۴/۱۲ درصد به وزن نهایی ۴۱۰/۴ گرم رسید. در گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب، وزن رت‌ها

برنامه زمانی و دمایی واکنش انجام شده در دستگاه real-time PCR مدل ABI در سه مرحله عبارت بود از: مرحله اول در یک چرخه به منظور فعال‌سازی آنزیم پلیمرز^{۵۱} و دناتوره اولیه^{۵۲} DNA الگو با دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه؛ مرحله دوم به صورت متناوب در طول ۴۰ چرخه با دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه انجام شد. در مرحله سوم به منظور رسم منحنی تفکیک، برنامه دمایی مورد استفاده شامل دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه بود. در این مرحله، کاهش دما از ۹۵ درجه سانتی‌گراد به ۶۰ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۰/۰۳ درجه سانتی‌گراد بر ثانیه انجام شد و حدوداً ۲۰ دقیقه طول کشید. پس از اتمام مرحله سوم، منحنی‌های تکثیر و تفکیک با استفاده از نرم‌افزار SDS ABI تحلیل شد. تفاوت آستانه چرخه^{۵۳} ژن هدف به ژن رفرنس به صورت ΔC_t برای هر نمونه محاسبه شد. سپس برای هر مورد، $2^{-\Delta\Delta C_t}$ به دست آمد. علاوه بر این، در این آزمایش تجزیه و تحلیل منحنی ذوب جهت اطمینان از ویژگی محصول PCR انجام شد. در ابتدا توالی mRNA مربوط به ژن‌های ABCG5 و ABCG8 از سایت NCBI^{۵۴} استخراج شد.

پرایمرها با استفاده از نرم‌افزار AllelID و توسط شرکت سیناژن^{۵۵} ساخته شده و پس از آن هر پرایمر توسط نرم‌افزار BLAST^{۵۶} مورد ارزیابی قرار گرفت تا از قرارگیری جفتی پرایمرها اطمینان حاصل شود. در این تحقیق، ژن GAPDH^{۵۷} به عنوان کنترل داخلی مورد استفاده قرار گرفت. برای هر دور PCR، ۴۰ چرخه منظور گردید، به طوری که دمای هر چرخه برای ۱۵ ثانیه تا ۹۴ درجه سانتی‌گراد و برای ۳۰ ثانیه تا ۶۰ درجه سانتی‌گراد تنظیم شد. پرایمرهای مربوط به

51. Polymerase Enzyme

52. Primary Denatured

53. Cycle Threshold

54. National Center For Biotechnology Information

55. Cinnagen

56. Basic Local Alignment Search Tool Software

57. Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase

58. Shapiro-Wilks

59. Levene Tests

60. One Way Analysis Of Variance

61. Tukey Post Hoc

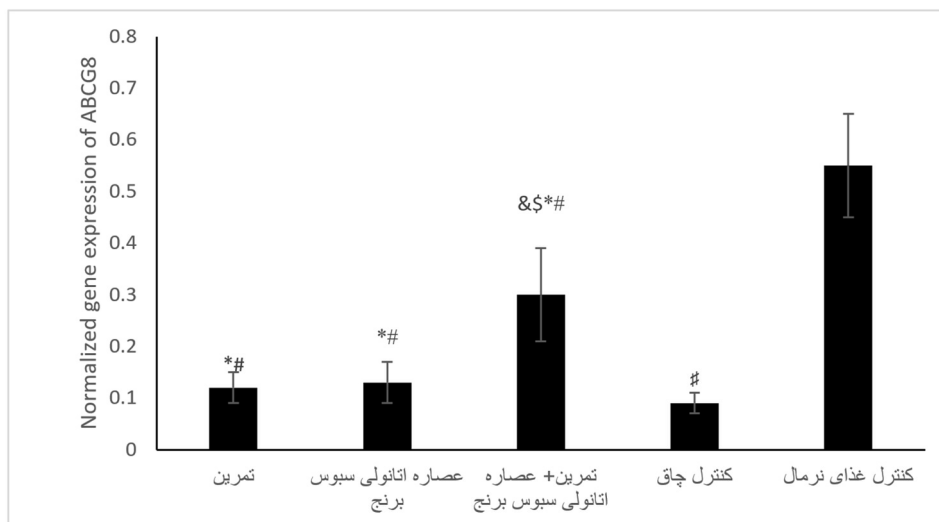
62. Excel

63. Helsinki Declaration

جدول ۲. میانگین و انحراف متغیرهای مطالعه در گروه‌های مختلف تحقیق

تمرین هوازی- سبوس برنج	تغذیه با سبوس برنج	تمرین هوازی- تغذیه با غذای پرچرب	کنترل تغذیه با غذای پرچرب	کنترل تغذیه غذای نرمال	
۱۶۸/۷±۳۵/۲	۱۷۲/۳±۱۰/۱۵	۱۵۸/۶±۲۰/۳	۱۶۳/۵±۱۷/۳	۱۶۱/۵±۱۱/۸	وزن پایه (g)
۳۸۵/۴±۱۷/۸	۴۱۰/۵±۱۵/۳	۳۹۹/۴±۲۴/۶	۵۲۶/۱±۱۰/۷	۴۱۰/۴±۷/۳	وزن نهایی (g)

M±SD: انحراف استاندارد±میانگین



شکل ۲. تغییرات مقادیر بیان ABCG5 گروه‌های مختلف تحقیق

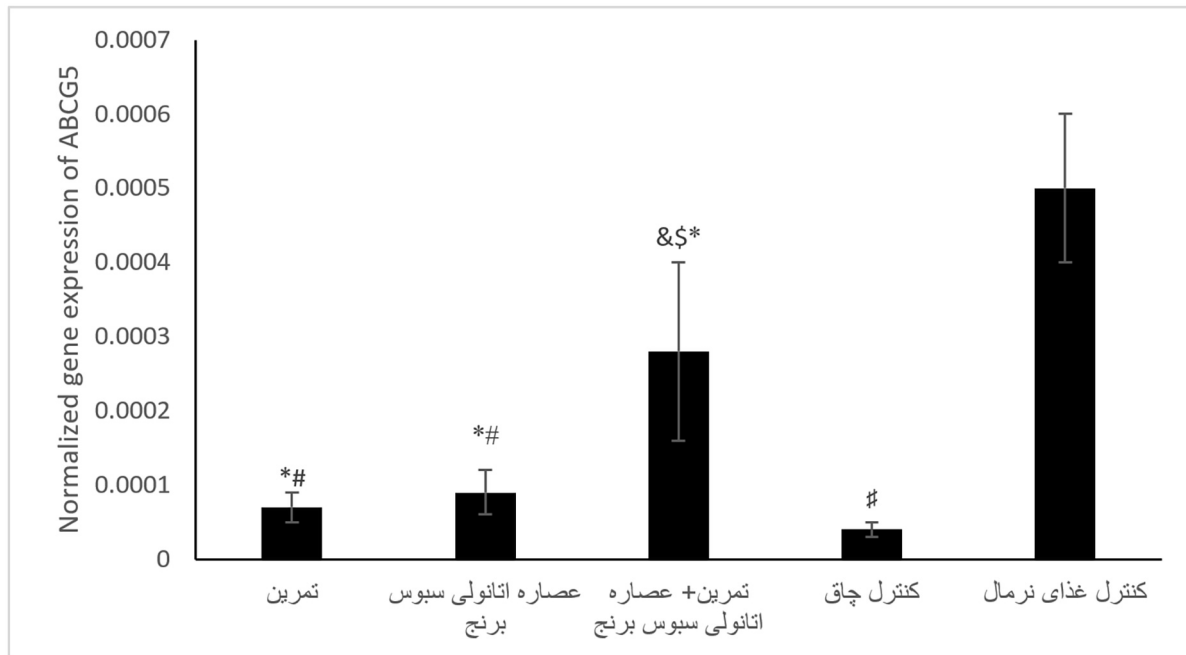
*: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل چاق؛ #: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ \$: تفاوت معنادار نسبت به گروه مکمل؛ &: تفاوت معنادار نسبت به گروه تمرین.

و نیز نسبت به کنترل تغذیه غذای نرمال سطح بیان ABCG5 به ترتیب ۷۶/۰۲ درصد، ۱۲/۰۴ درصد و سطح بیان ABCG8 به ترتیب ۷۸/۳۵ درصد، ۴۲/۴۹ درصد کاهش نشان داد.

به‌منظور اطمینان از طبیعی بودن داده‌ها از آزمون اختصاصی ویژه نورمالیتی شاپیروویلک استفاده شده است و نتایج نشان داد که تمام گروه‌های پژوهش از توزیع طبیعی برخوردار بودند.

نتایج تحلیل آماری تحلیل واریانس دوطرفه ABCG5 و ABCG8 در گروه‌های مختلف پژوهش نشان داد که مقدار F محاسبه‌شده برای مقایسه اختلاف میانگین تحلیل واریانس دوطرفه ABCG5 و ABCG8 به ترتیب برابر با ۶/۹۵۳ و ۱/۴۷۹ است که در سطح آلفای ۵ درصد معنی‌دار بود ($P=0/032$)، لذا برای بررسی تغییرات بین گروهی از آزمون پیگیری توکی استفاده شد. نتایج آزمون توکی طبق (شکل ۲) و (شکل ۳) نشان داد که افزایش بیان ABCG5 و ABCG8 در گروه کنترل تغذیه غذای نرمال نسبت به گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب معنادار بود ($P=0/000$). بررسی بین گروهی اثرگذاری برنامه تمرین هوازی- تغذیه با غذای پرچرب، نشان داد که افزایش بیان ABCG5 و ABCG8 گروه تمرین هوازی- تغذیه با غذای پرچرب در

از ۱۶۳/۵ گرم و میانگین افزایش وزنی ۲۲۱/۷ درصد به ۵۲۶/۱ گرم رسید؛ اما میانگین وزن اولیه در گروه تمرین هوازی- تغذیه با غذای پرچرب و گروه تغذیه با سبوس برنج به ترتیب ۱۵۸/۶ و ۱۷۲/۳ گرم و وزن نهایی در این گروه‌ها به ترتیب ۳۹۹/۴ و ۴۱۰/۵ گرم بود که نشان‌دهنده حدود افزایش به ترتیب ۱۵۱/۸۳ درصد و ۱۳۸/۲۵ درصد برای موش‌های صحرایی هر دو گروه بود. همچنین، موش‌های صحرایی گروه ترکیبی تمرین هوازی-سبوس برنج میانگین افزایش وزنی معادل ۱۲۸/۴۵ درصد داشتند، بر این اساس رت‌ها از وزن ۱۶۸/۷ گرم در هفته اول به ۳۸۵/۴ گرم در هفته آخر رسیدند. نتایج (جدول ۲) نشان می‌دهد که پس از یک دوره تمرین هوازی، بیان ABCG5 و ABCG8 در گروه تمرین هوازی- تغذیه با غذای پرچرب نسبت به گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب به ترتیب ۹۵/۲۹ درصد و ۶۹۸/۴۵ درصد افزایش داشت درحالی‌که نسبت به گروه کنترل تغذیه غذای نرمال به ترتیب ۷۷/۴۸ درصد و ۷۶/۲۰ درصد کاهش داشت. در گروه تغذیه با سبوس برنج، تمرین هوازی-سبوس برنج نسبت به گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب سطح بیان ABCG5 به ترتیب ۱۰۷/۸۸ درصد، ۶۶۲/۶۶ درصد و سطح بیان ABCG8 به ترتیب ۲۶۲/۱۹ درصد، ۱۷۲۸/۳۹ درصد افزایش داشت



شکل ۳. تغییرات مقادیر بیان ABCG8 گروه‌های مختلف تحقیق

*: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل چاق؛ #: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ \$: تفاوت معنادار نسبت به گروه مکمل؛ &: تفاوت معنادار نسبت به گروه تمرین.

گیاهی^{۶۵} و ترشح صفراوی کلسترول نقش تنظیمی دارد و این انتقال‌دهنده‌های وابسته به ATP^{۶۶} برگشت استرول‌ها را از قسمت داخلی به سمت خارج غشای پلاسمایی افزایش می‌دهد (۱۳). لذا به نظر می‌رسد این دو انتقال‌دهنده هترودایمر با روشی مشابه همانند دیگر خانواده انتقال‌دهنده‌های ABC، جهت خروج کلسترول عمل می‌کند (۷). در این زمینه، گروهی از پژوهشگران گزارش کردند که سطح‌های بیان ژن ABCG5 موش‌های ماده نژاد اسپراگو داوولی^{۶۷} متعاقب تمرین هوازی با شدت متوسط روی نوار گردان (شش هفته دویدن فزاینده از سرعت ۱۵ متر در دقیقه و شیب صفر درصد به مدت ۱۵ دقیقه در روز و به مدت دو هفته) تا ۶۰ دقیقه در روز با سرعت ۲۶ متر در دقیقه با شیب ۱۰ درصد (چهار هفته و پنج بار در هفته) کاهش یافت (۳۱) که با نتایج تحقیق حاضر، همسو نیست. این امر ممکن است به دلیل تفاوت در مدت و شدت تمرین باشد. مطالعه‌ای دیگر، با بررسی تمرین ورزشی شدید بر بیان ژن ABCG5 بافت روده موش‌های ماده نژاد اسپراگو داوولی، افزایش بیان این ژن را متعاقب تمرین ورزشی (شش هفته دویدن فزاینده از سرعت ۱۵ متر در دقیقه و شیب صفر درصد به مدت ۱۵ دقیقه در روز تا ۶۰ دقیقه در روز با سرعت ۲۶ متر در دقیقه با شیب ۱۰ درصد و پنج بار در هفته) گزارش کرد (۳۲). همچنین، در تحقیق دیگری صادقی فاضل و همکاران (۲۰۲۲) به

مقایسه با گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب معنادار بود (مقدار P به ترتیب برابر است با ۰/۰۰۳ و ۰/۰۴۸). همچنین بررسی بین گروهی نشان داد که افزایش بیان ABCG8 و ABCG5 در گروه تغذیه با سبوس برنج در مقایسه با گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب معنادار بود (مقدار P به ترتیب برابر است با ۰/۰۰۱ و ۰/۰۰۲). چنین تغییراتی نیز در گروه تمرین هوازی-سبوس برنج نسبت به گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب مشاهده شد، یعنی افزایش بیان ABCG5 و ABCG8 در گروه تمرین هوازی-سبوس برنج در مقایسه با گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب معنادار بود (مقدار P به ترتیب برابر است با ۰/۰۰۰ و ۰/۰۰۲).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط بر بیان ژن ABCG5 در رت‌های تغذیه‌شده با غذای چرب تأثیر معناداری دارد، به‌طوری‌که موجب افزایش معنی‌دار بیان ABCG5 گروه تمرین هوازی-تغذیه با غذای پرچرب در مقایسه با گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب گردید. ژن ABCG5 در کبد و روده کوچک، روده بزرگ و شبکه مشیمیه، چربی احشایی و سلول‌های خونی بیان می‌شود (۱۲). مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده است که هترودایمر^{۶۴} ABCG8/5ABCG در محافظت بدن از استرول‌های

65. Phyto Sterols

66. Adenosine Triphosphate

67. Sprague Dawley

64. Heterodimer

دنبال ۸ هفته تمرین‌های هوازی مقاومتی (۳ جلسه در هر هفته) به این نتیجه دست یافتند که در گروه آزمایش در مقایسه با گروه کنترل، افزایش چشمگیر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 مشاهده و منجر به بهبود فرآیند انتقال کلسترول می‌شود (۳۳). موسکالا^{۶۸} و همکاران (۲۰۲۰) نیز در مطالعه مروری خود گزارش کردند که تمرینات ورزشی، متابولیسم چربی قلب و کبد را از طریق تعدیل سطوح ABCG5 یا ABCG8 افزایش می‌دهند و از بیماری‌های قلبی عروقی محافظت می‌کنند (۳۴)؛ نتایج مطالعه‌های اخیر با نتایج پژوهش حاضر همخوانی داشت.

مطالعات در زمینه اختلالات انسانی و مدل‌های حیوانی و کشت سلولی نشان داده است که چهار انتقال‌دهنده کلسترول خانواده ABC (ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8) اثر عمده‌ای بر هموستاز کلسترول کل بدن دارد (۱۷). در مطالعه حاضر، هر چند تأثیر فعالیت ورزشی هوازی بر بیان گیرنده‌های تنظیمی انتقال‌دهنده‌های ABC اندازه‌گیری نشد، اما با توجه به مطالعات قبلی که افزایش بیان این گیرنده‌ها را متعاقب تمرینات ورزشی گزارش کرده‌اند (۳۵، ۳۶)، می‌توان چنین استنباط کرد که احتمالاً تمرینات ورزشی با تنظیم مثبت گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پراکسیزوم (PPARs^{۶۹}) که نقش مهمی در تنظیم بیان ژن‌های درگیر در تردد کلسترول سلولی دارد، سطوح بیان ژن خانواده انتقال‌دهنده‌های وابسته به ATP را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۹). در واقع، فعالیت PPAR α بیان چند ژن کلیدی رمزگذاری شده برای پروتئین‌های درگیر در سوخت‌وساز HDL-C^{۷۰} را تحت تأثیر قرار می‌دهد. PPARs «انتقال معکوس کلسترول» را با تسریع انتشار کلسترول از سلول‌های محیطی و ازدیاد برداشت آن به کبد افزایش می‌دهد. این کار به واسطه مسیر افزایشی بیان عروقی گیرنده‌های HDL-C، انتقال‌دهنده جعبه‌ای متصل به ABC-I (ATP) و گیرنده جاروب کلاس B نوع I (SR-BI) انجام می‌شود (۲۰). به‌طورکلی، فعالیت PPAR α روی نیمرخ چربی با افزایش ساخت HDL-C، تسریع جریان کلسترول و برداشت کبدی آن است که با افزایش اثر حفاظتی HDL-C، فواید درمانی قابل توجهی فراهم می‌کند. از طرفی، افزایش فعالیت PPAR α بیان لیپوپروتئین لیپاز^{۷۱} و آپولیپوپروتئین^{۷۲}

(apo A-I) را افزایش و هم‌زمان بیان آپولیپوپروتئین C-III^{۷۳} را در کبد کاهش می‌دهد. در نتیجه ذرات VLDL^{۷۴} کاهش می‌یابد و سطوح تری‌گلیسریدهای پلاسما نیز پایین می‌آید. همچنین بیان گیرنده X کبدی (LXR) را نیز افزایش می‌دهد (۶). از دیگر سازوکارهای تحریک‌کننده رونویسی ژن ABCG5، فاکتورهای رونویسی (HNF4 α ^{۷۵}) و (GATA4^{۷۶}) است. فاکتورهای تنظیم‌کننده رونویسی GATA (اعم از GATA-4، GATA-5، GATA-6) نقش مهمی در تنظیم ژن‌های روده‌ای دارد (۹). همچنین، گزارش شده است که تمرینات هوازی باعث افزایش بیان ژن‌های خانواده GATA می‌شود (۱۱). هر چند در مطالعه حاضر، بیان ژن خانواده GATA اندازه‌گیری نشد، گزارش شده است که هشت هفته تمرین ورزشی روی نوار گردان (با شدت متوسط/ ۵ روز در هفته) باعث افزایش بیان ژن فاکتور رونویسی GATA می‌شود و به نظر می‌رسد یکی از دلایل احتمالی افزایش بیان ژن ABCG5 و باعث تحریک خروج کلسترول و سیتواسترو (استروئید گیاهی) از انتروسیست به داخل مجرای روده و میانجی ترشح استروئید صفراوی در انسان از طریق تنظیم مثبت ناشی از این عوامل رونویسی باشد (۷). ممکن است این تأثیرات مشاهده‌شده منعکس‌کننده تأثیرات مشابهی در سلول‌هایی نظیر سلول‌های چربی، سلول‌های روده‌ای و سایر سلول‌هایی باشد که در سوخت‌وساز چربی نقش دارند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که یک دوره تمرین هوازی بر بیان ژن ABCG8 در رت‌های تغذیه‌شده با غذای چرب تأثیر معناداری دارد. به‌طوری‌که موجب افزایش معنی‌دار بیان ABCG8 گروه تمرین هوازی-تغذیه با غذای پرچرب در مقایسه با کنترل تغذیه با غذای پرچرب گردید. نتایج این مطالعه همسو با مطالعاتی است که در افزایش بیان ژن ABCG8 را متعاقب تمرینات ورزشی گزارش کرده‌اند. در این راستا می‌توان به موسکالا^{۷۷} و همکاران (۲۰۲۰) اشاره کرد که نتیجه گرفتند، تمرینات ورزشی متابولیسم چربی قلب و کبد را از طریق تعدیل سطوح ABCG5 یا ABCG8 افزایش می‌دهد و از بیماری‌های قلبی عروقی محافظت می‌کند. به نظر می‌رسد که ورزش منظم، تغذیه و استراتژی‌های تعدیل نمایه لیپیدی باید به‌عنوان یک کل یکپارچه در نظر گرفته شوند (۳۴). ژن ABCG8

73. Apolipoprotein C-III

74. Very Low Density Lipoprotein

75. Hepatocyte Nuclear Factor 4 α

76. Gata-Binding Protein 4

77. Muskala

68. Muscella

69. Peroxisome Proliferator- Activated Receptors

70. High Density Lipoprotein-Cholesterol

71. Lipoprotein Lipase

72. Apolipoprotein A-I

داده شده است که تمرینات فیزیکی بر گیرنده‌های هسته‌ای اثر می‌گذارد. باتچر^{۸۱} و همکاران تأثیر ۸ هفته تمرین با شدت کم را بر ژن LXR لکوسیت PPAR γ بررسی کردند. نتایج حاکی از افزایش بیان این دو ژن در نتیجه تمرین بود. همچنین آن‌ها پیشنهاد کردند که فعال کردن لیگاند PPAR γ منجر به فعال‌سازی اولیه در LXR خواهد شد و سرانجام LXR هم باعث تنظیم مثبت و افزایش بیان ژن این انتقال‌دهنده‌ها می‌شود و این همه عوامل به افزایش فرآیند انتقال معکوس کلسترول می‌انجامد (۱۹). گزارش شده است که کمبود آدیپونکتین^{۸۲} باعث کاهش بیان ABCA1 و سنتز Apo A-1 در کبد می‌شود و غلظت بالایی از آدیپونکتین در پلاسمای موش و بافت چربی پس از کار طولانی‌مدت روی تردمیل با شدت‌های مختلف (۱۰ هفته، ۲۰، ۲۶ و ۳۴ میلی‌متر در دقیقه) یافت شد (۳۵). گرچه ما برخی از گیرنده‌های هسته‌ای را که در جریان خروجی کلسترول قرار می‌گیرند، مانند گیرنده فعال پرولیفاتور (PPAR^{۸۳})، گیرنده LXR مطالعه نکردیم، اما ممکن است از طریق مکانیزم‌های موجود، این تغییرات روی بیان ABCG4، ABCG5 و ABCG8 از طریق این گیرنده‌های هسته‌ای تأثیرگذار باشند (۳۶).

یافته دیگر مطالعه حاضر افزایش بیان ABCG5 و ABCG8 گروه تغذیه با سبوس برنج در مقایسه با گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب در رت‌های تغذیه‌شده با غذای چرب معنادار بود. در این پژوهش افزایش بیان ژن ABCG5 پس از مکمل عصاره سبوس برنج به اثبات رسید؛ بنابراین احتمال دارد ABCG5 نیز در غشای سلول‌ها به همراه ABCA1 و ABCG1 همکاری یکدیگر مسئول خروج کلسترول از سلول، تشکیل HDL و پیشگیری از تشکیل سلول‌های پفکی باشند و از این طریق عمل ضد آتروژنیک^{۸۴} خود را اعمال نمایند و سطح لیپولیز را بهبود دهند (۲۲). در رابطه با اینکه عصاره سبوس برنج با چه مکانیسمی باعث افزایش بیان ژن ABCG5 می‌شود مکانیسم‌های احتمالی وجود دارند که در ادامه به آن‌ها اشاره خواهد شد. یافته‌های چند تحقیق نشان داده که مکانیزم اصلی افزایش بیان ژن ABCG5 فعال شدن گیرنده هسته‌ای LXR است (۲۳). همچنین مطالعات نشان می‌دهند القای LXR به موش باعث افزایش بیان ژن ABCG8، ABCG5 می‌شود و از این طریق دفع

در بافت‌های مختلفی نظیر کبد، روده کوچک، ریه و همچنین گلبول‌های سفید خون بیان می‌شود. هر چهار عضو ABCG پستانداران، ABCG4، ABCG1، ABCG5 و ABCG8 نقش خود را در حمل استرول‌ها در غشاهای نشان داده‌اند (۶). ABCG8 نقش مهمی در روند انتقال معکوس کلسترول ایفا می‌کنند. ABCG5 و ABCG8 می‌توانند با ایجاد هموگلوبین یا هتروداایمر پیچیده^{۷۸}، روی جریان کلسترول به HDL در خون اثر داشته باشند (۲). در سال‌های اخیر مطالعات متعددی روی حمل‌کننده ABCA1 صورت گرفته است. آن‌ها دریافتند که ورزش موجب افزایش بیان ژن ABCA1 می‌شود (۹). با توجه به تأثیر تمرینات ورزشی بر بیان ژن خانواده ABC، مطالعات اندکی در رابطه با تأثیر انواع مختلف تمرینات فیزیکی بر بیان ژن خانواده ABC وجود دارد و در این راستا مطالعات بیشتر به ABCA1 متمرکز شده‌اند تا اعضای خانواده (ABCG) (۱۰). تحقیقات روی موش‌ها نشان داده است که تمرینات ورزشی به همراه رژیم غذایی روی بیان ژن ABCG5 و ABCG8 لئوسیت، کبد، روده کوچک مؤثر است (۳۷). قنبری نیاکی (۲۰۱۲) نیز گزارش داد که ژن‌های ABCG4، ABCG5 و ABCG8 در روده کوچک و کلیه موش با برنامه تمرینی استقامتی (۲۵ متر در دقیقه، ۶۰ دقیقه در جلسه، ۵ روز در هفته و برای مدت‌زمان ۸ هفته) بیان می‌شوند (۳۶). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که رژیم‌های بدون چربی با استفاده از اسیدهای چرب اشباع‌نشده بیان ژن ABCA1، ABCG4، ABCG5 و ABCG8 را افزایش می‌دهند، درحالی‌که تمرینات ورزشی با شدت کم و متوسط نیز می‌توانند اکسیداسیون اسیدهای چرب از بافت‌های چربی و سایر منابع اسید چرب را افزایش دهند (۳۸). یافته‌های مطالعات پیشین نشان می‌دهد که تمرین استقامتی کوتاه‌مدت با شدت متوسط سبب افزایش معنی‌دار در مراحل کلیدی روند انتقال معکوس کلسترول شامل بیان ژن گروه ABC، افزایش پری‌بتا HDL^{۷۹} و درنهایت افزایش HDL می‌شود که اثر مثبتی بر پیشگیری از بیماری گرفتگی عروق کرونر دارد (۲۱). پیشنهاد شده است که اثر تنظیمی اسیدهای چرب به‌وسیله PPARs میانجی‌گری می‌شود. همچنین مشخص شده که PPARs گیرنده‌هایی نظیر LXR^{۸۰} دارند که بیان ژن‌های کنترل‌کننده چربی و متابولیسم گلوکز را تنظیم می‌کنند (۱۷). همچنین نشان

81. Butcher

82. Adiponectin

83. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

84. Anti Atherogenic

78. Complex Heterodimer

79. Pre Beta HDL

80. Liver X Receptor

لومن روده منتقل می‌کند (۱۷).

از یافته‌های مهم دیگر این مطالعه این است که افزایش بیان ABCG5 و ABCG8 در گروه تمرین هوازی-سبوس برنج نسبت به گروه کنترل تغذیه با غذای پرچرب معنادار بود. نتایج نشان داد که تمرین هوازی و ترکیب آن همراه با مصرف عصاره سبوس برنج، تأثیرات مثبت و بازری بر ABCG5، به‌عنوان مهم‌ترین فاکتور در روند انتقال معکوس کلسترول و ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی دارد. بیان ژن $LXR\beta$ ^{۹۱} تحت تأثیر محرک‌های متنوعی است. تبدیل کلسترول به اکسی‌استرول^{۹۲} در اثر عمل آنزیم استرول-۲۷ هیدروکسیلاز می‌تواند بیان ژن $LXR\beta$ را تحریک کند، چراکه اکسی‌استرول‌ها 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 ($CEBP$ ^{۹۳})، سازوکارهای مربوط به آدنوزین مونوفوسفات حلقوی ($cAMP$ ^{۹۴})، افزایش عامل نکروز تومور آلفا ($TNF\alpha$ ^{۹۵}) و فعالیت گیرنده هسته‌ای افزاینده زنجیره سبک کاپا در سلول‌های فعال ($NF-KB$ ^{۹۶}) از دیگر عوامل محرک بیان ژن $LXR\beta$ هستند (۱۷). همچنین آبشارهای سیگنالی داخل سلولی مربوط به گیرنده‌های شبه گذرگاهی می‌توانند در سرکوب عملکرد LXR مؤثر باشند و احتمالاً این آبشارهای سیگنالی در اثر تمرینات ورزشی متوقف‌شده یا تغییر یافته‌اند (۱۰). تأثیرات LXR توسط پروتئین متصل به عنصر پاسخ استرول ($SREBP$ ^{۹۷}) نیز تنظیم می‌شوند. در حقیقت فعالیت $SREBP$ به تولید لیگاندهای داخلی LXR منجر می‌شود و فعالیت LXR را افزایش می‌دهد (۲۶). تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل سبوس برنج موجب افزایش $OXLDL$ می‌شود که یک فعال‌کننده $PPAR\gamma$ نیز فعالیت LXR را افزایش می‌دهد که تحریک‌کننده مستقیم بیان ژن $ABCA1$ ، $ABCG1$ ، $ABCG5$ و $ABCG8$ است (۲۱). تجزیه و تحلیل یافته‌ها نشان داد که میزان بیان ژن $ABCG5$ پس از تمرین هوازی و مکمل سبوس برنج به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل چاق بوده است. سازوکار اصلی درگیر در بیان ژن‌های $ABCG5$ فعالیت LXR است

کلسترول از بدن را زیاد می‌نماید. میکروبیوتای روده^{۸۵} بخش مهمی از اکوسیستم انسان است و همچنین با جذب کلسترول مرتبط است. رژیم غذایی پرچرب نه تنها سطح کلسترول را افزایش می‌دهد، بلکه ساختار میکروبیوتای روده را به‌شدت و به‌سرعت تغییر می‌دهد. رابوچانتیران^{۸۶} و همکاران (۲۰۱۸) دریافتند که رژیم غذایی پرچرب باعث آسیب به نفوذپذیری روده می‌شود و درنهایت اجازه می‌دهد تا باکتری‌های مضر در مقادیر زیاد وارد شوند. رژیم غذایی می‌تواند بر توزیع میکروبیوتای روده تأثیر بگذارد که به نوبه خود بر سلامت انسان تأثیر می‌گذارد (۲۴). کیم^{۸۷} و همکاران (۲۰۱۵) دریافتند که عصاره سبوس برنج به‌طور قابل‌توجه‌تری گلیسیرید و کلسترول تام سرم را در یک مدل موش هیپرکلسترولمیک^{۸۸} کاهش می‌دهد و همچنین به‌طور قابل‌توجهی بیان پروتئین $CYP7A1$ ^{۸۹} را در موش افزایش می‌دهد (۲۵). مطالعات نشان داد که بیان $SREBP-2$ به‌طور خاص متابولیسم کلسترول و اسیدهای چرب را تنظیم می‌کند. نتایج تجربی نشان داد که رژیم غذایی مکمل سبوس برنج و باعث کاهش سنتز کلسترول شد (۲۶). کاهش گیرنده $LDL-R$ ، پاک‌کننده کلسترول منجر به کاهش سطح کلسترول طولانی‌مدت در سلول‌ها نسبت به فضای خارج سلولی می‌شود که نمی‌تواند نیازهای متابولیکی بدن را برآورده کند. از طرفی پروتئین $NPC1L1$ بیان شده در مرز برس سلول‌های اپیتلیال روده، پروتئین مهمی است که در جذب کلسترول در روده کوچک نقش دارد و عمدتاً واسطه جذب کلسترول آزاد از رژیم غذایی و صفرا در مخاط روده است. هنگامی که سطح بیان $mRNA NPC1L1$ کاهش می‌یابد، کلسترول جذب‌شده از دستگاه روده کاهش می‌یابد (۲۹). همچنین نشان داده شد که نقش اصلی $ABCA1$ انتقال کلسترول و فسفولیپیدهای^{۹۰} داخل سلولی به سطح سلول برای تشکیل HDL است که یک پذیرنده برای جریان کلسترول با واسطه $ABCG1$ است (۱۹). نتایج نشان داد که رژیم غذایی حاوی سبوس برنج، بیان $mRNA$ ژن $ABCA1$ و سطح بیان $mRNA HDL$ را افزایش می‌دهد. پروتئین‌های $ABCG5/ABCG8$ در مرز برس سلول‌های اپیتلیال روده بیان می‌شوند و با هم کار می‌کنند. دایمر که به‌طور معکوس کلسترول آزاد جذب‌شده در روده کوچک را برای دفع مدفوع به

91. Liver X Receptor

92. Oxysterol

93. Ccaat/ Enhancer- Binding Proteins

94. Cyclic Adenosine Monophosphate

95. Tumor Necrosis Factor Alpha

96. Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells

97. Sterol Response Element Binding Protein

85. Intestinal Microbiota

86. Ravichanthiran

87. Kim

88. Hypercholesterolemic Mice

89. Cholesterol 7 Alpha-Hydroxylase

90. Phospholipid β

سرانجام التهاب در بیان ژن عوامل مربوط به مصرف و ترشح و دفع کلسترول در کبد (مانند ABCG5 و ABCG8) تأثیر منفی می‌گذارد (۳۳). از طرفی بهبود نیمرخ چربی خودسرکوب‌کننده التهاب است که در نهایت موجب افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 خواهد شد (۳۷). سازوکار دقیق آن بدین‌صورت است که افزایش HDL و نیز افزایش خروج کلسترول از سلول روی عمل گیرنده‌های شبه گذرگاهی و CD14 و نیز آبشارهای سیگنالی که به تحریک NFκB برای تولید سایتوکاین‌های التهابی منجر می‌شوند، تأثیر منفی می‌گذارد و بدین ترتیب میزان التهاب کاهش می‌یابد و می‌تواند در نهایت تأثیر مثبتی بر افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 داشته باشد (۲۹). همچنین اینترفرون^{۱۰۷} گاما که یک ماده التهابی پیش‌آتروژنیک^{۱۰۸} است، می‌تواند بیان ژن ABCG5 و ABCG8 را سرکوب کند که احتمالاً کاهش این ماده که ناشی از کاهش التهاب متعاقب تمرین هوازی و مکمل عصاره سبوس برنج در این پژوهش است، در افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 درگیر بوده است (۱۲).

مطالعات جدید نشان می‌دهند که تعمیم‌پذیری نتایج حاصل از نمونه‌های حیوانی به انسان‌ها محدودیت‌های قابل توجهی دارد. یک بررسی از نرخ‌های موفقیت مطالعات حیوانی در تبدیل به درمان‌های تأیید شده برای انسان نشان داده است که کمتر از ۵ درصد از مداخلات آزمایش‌شده روی حیوانات موفق به کسب تأییدیه برای استفاده انسانی می‌شوند. دلیل این امر، پیچیدگی بیولوژیکی انسان و تفاوت‌های متابولیکی و ژنتیکی میان گونه‌ها است که باعث می‌شود نتایج مطالعات حیوانی در همه موارد قابل تعمیم نباشند. این شکاف علمی، به‌ویژه در مطالعات دارویی و درمان‌های پیشرفته، به‌عنوان چالشی اساسی شناخته شده است و سؤالاتی را درباره استفاده از مدل‌های حیوانی در تحقیقات پزشکی مطرح کرده است. برای نمونه، در یک مطالعه جامع که به بررسی نرخ موفقیت انتقال مداخلات درمانی از حیوانات به انسان پرداخته، نشان داده شده است که هم‌راستایی نتایج آزمایش‌های حیوانی و مطالعات انسانی در بسیاری از زمینه‌های پزشکی، به‌ویژه در زمینه درمان‌های دارویی، نسبتاً پایین است؛ بنابراین، بسیاری از محققان بر لزوم استفاده از روش‌های جایگزین یا تکنولوژی‌های محاسباتی تأکید می‌کنند

(۱۴). گیرنده‌های LXR تعدادی پروتئین از خانواده عوامل رونویسی هستند که متابولیسم کلسترول، تری‌گلیسرید و گلوکز را تنظیم می‌کنند (۳۴). تنظیم بیان ژن ABCG5 و ABCG8 فقط بر عهده LXR نیست، بلکه عامل ۴ آلفای هسته‌ای هیپاتوسایت (HNF4α)^{۹۸}، پروتئین متصل به توالی (GATA4)^{۹۹}، گیرنده کبدی (LRH1)^{۱۰۰} نیز در همکاری با یکدیگر بیان ژن ABCG5 و ABCG8 را افزایش می‌دهند (۳۶). همچنین بهبود نیمرخ چربی و افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 در این پژوهش می‌تواند ناشی از کاهش فرآیندها و عوامل التهابی مانند پروتئین واکنشی (CRP)^{۱۰۱}، اینترلوکین-۶ (IL-6)^{۱۰۲} و افزایش TNFα باشد (۲۱). گیرنده هسته‌ای ارفان (LRH1)^{۱۰۳}، یک عامل رونویسی است که به‌طور مستقیم هر دو ژن ABCG5 و ABCG8 را فعال می‌کند. این ماده به موقعیت ۱۴۲-۱۳۴ در ناحیه اینترژنیک ABCG5/ABCG8 متصل می‌شود و جهش در این مکان فعالیت پیش‌برهای ABCG5 و ABCG8 را به‌طور چشمگیری کاهش می‌دهد (۱۶). همچنین LRH1 به‌طور مستقیم فعالیت LXR را تحریک می‌کند (۲۸). احتمالاً در این پژوهش تمرین هوازی به همراه مکمل سبوس برنج موجب تحریک HNF4α، GATA4 و LRH1 شده و از این طریق بیان ژن ABCG5 و ABCG8 در سلول‌ها افزایش یافته است. یکی دیگر از سازوکارهای مربوط به افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 در این پژوهش می‌تواند کاهش التهاب ناشی از تمرین ورزشی و مصرف مکمل عصاره سبوس برنج باشد، چراکه التهاب می‌تواند منبع بالقوه‌ای برای سرکوب عملکرد HDL 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، آمیلوئید A^{۱۰۴} سرم و آپولیپوپروتئین AIV است، درحالی‌که استرهای کلسترول و آنزیم‌های ضدالتهابی مانند پاراکساناز-۱^{۱۰۵} کاهش می‌یابند (۳۲). علاوه بر این، التهاب موجب القای ترشح میلوپراکسیداز^{۱۰۶} می‌شود که موجب تغییر آپو A1 و اختلال در توانایی آن در پذیرش کلسترول می‌شود.

98. Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha

99. Gata Binding Protein 4

100. Liver Receptor Homolog-1

101. C- Reactive Protein

102. Interleukin-6

103. Orphan Nuclear Receptor Liver Receptor Homolog-1

104. Amyloid A

105. Paraoxanase-1

106. Myeloperoxidase

107. Interferon

108. Pre-atherogenic

پیشنهادهای پژوهش

از آنجا که در پژوهش حاضر تغییرات عوامل مؤثر بر مسیر جذب روده‌ای کلسترول در گروه تعاملی تمرین هوازی و مکمل سبوس برنج در مقایسه با سایر گروه‌ها، بهبود بارزتری داشت، به نظر می‌رسد افراد مبتلا به چاقی می‌توانند با شرکت در تمرین ورزشی با شدت متوسط و مصرف مکمل سبوس برنج در رژیم غذایی خود، با تنظیم افزایش ABCG5/8، باز شکل‌گیری مطلوب در مسیر جذب روده‌ای کلسترول را بهبود بخشند.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر می‌توان گفت که اثر ترکیبی تمرین هوازی و مصرف عصاره سبوس برنج می‌تواند به‌عنوان عاملی مؤثر بر تغییرات مکانیسم جذب کلسترول روده‌ای از مسیر بهبود بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 مطرح شود؛ همچنین، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که صرف نظر از تمرین هوازی، مصرف مکمل عصاره سبوس برنج نیز می‌تواند بر این مسیر اثرگذار باشد و عوارض ناشی از رژیم غذایی پرچرب را کاهش دهد.

تشکر و قدردانی

از مسئولین دانشکده تربیت‌بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی تشکر و قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

تا به دقت بیشتری در پیش‌بینی نتایج انسانی دست یابند. این موضوع هم از لحاظ علمی و هم از نظر اخلاقی برای جوامع علمی و پزشکی مهم است، زیرا هدف اصلی تحقیقات حیوانی، بهبود سلامت انسان است و موفقیت محدود این مطالعات در ترجمه به نتایج کاربردی، نیاز به بازنگری روش‌ها را برجسته می‌کند (۴۰).

محدودیت‌های پژوهش

علیرغم یافته‌های این پژوهش در مورد اثرات هم‌زمان تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط و عصاره سبوس برنج بر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 بافت روده در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با غذای چرب، لازم است به برخی محدودیت‌ها که ممکن است بر تعمیم‌پذیری و تفسیر نتایج تأثیر بگذارند، اشاره شود. درک این محدودیت‌ها برای درک جامع‌تر یافته‌ها و طراحی مطالعات آتی حائز اهمیت است. این مطالعه روی موش‌های صحرایی انجام شد، اگرچه موش‌های صحرایی مدل‌های بیولوژیکی ارزشمندی برای مطالعه مکانیسم‌های بیماری و اثرات مداخلات هستند؛ اما تفاوت‌های فیزیولوژیکی و متابولیکی قابل توجهی بین جوندگان و انسان وجود دارد. بنابراین، یافته‌های حاصل از این مطالعه ممکن است به طور کامل و مستقیم قابل تعمیم به جمعیت انسانی نباشد و برای تأیید این نتایج در انسان، انجام مطالعات بالینی ضروری است. همچنین، در این پژوهش تنها از موش‌های صحرایی نر استفاده گردید. با توجه به وجود تفاوت‌های جنسیتی در متابولیسم چربی و پاسخ‌های فیزیولوژیکی به مداخلات، ممکن است نتایج برای موش‌های ماده متفاوت باشد و این موضوع یک محدودیت در تعمیم‌پذیری به هر دو جنس محسوب می‌شود.

منابع

- Pomahacova R, Paterova P, Nykodymova E, Polak P, Sladkova E, Skalicka E, et al. Overweight and obesity in children and adolescents with endocrine disorders. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2023;167(4):328-34.
- Tutor AW, Lavie CJ, Kachur S, Milani RV, Ventura HO. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;78:2-10.
- Nussbaumerova B, Rosolova H. Obesity and Dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(12):947-55.
- Xu C, Fu F, She Y, Xu C. NPC1L1 Plays a Novel Role in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *ACS Omega.* 2023;8(51):48586-9.
- Mo P, Chen H, Jiang X, Hu F, Zhang F, Shan G, et al. Effect of hepatic NPC1L1 on cholesterol gallstone disease and its mechanism. *Heliyon.* 2023;9(5):e15757.
- He Z, Zhang Z, Xu P, Dirsch VM, Wang L, Wang K. Laminarin Reduces Cholesterol Uptake and NPC1L1 Protein Expression in High-Fat Diet (HFD)-Fed Mice. *Mar Drugs.* 2023;21(12):624.
- Bydlowski SP, Levy D. Association of ABCG5 and ABCG8 Transporters with Sitosterolemia. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1440:31-42.
- Wazir S, Farhat D, Srinivasan M, Lee JY. ABCG5/G8 Crystallization in a Lipidic Bicelle Environment for X-Ray Crystallography. *J Vis Exp.* 2023(198):e65828.
- Jiang W, Xu Y, Fu Z, Hu M, Wu Q, Ji Y, et al. Genetic analysis and functional study of a novel ABCG5 mutation in sitosterolemia with hematologic disease. *Gene.* 2023;879:147596.
- Rocha VZ, Tada MT, Chacra APM, Miname MH, Mizuta MH. Update on Sitosterolemia and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(5):181-7.
- Kim MH, Lee EJ, Kim SJ, Jung YJ, Park WJ, Park I. Macrophage inhibitory cytokine-1 aggravates diet-induced gallstone formation via increased ABCG5/ABCG8 expression. *PLoS One.* 2023;18(6):e0287146.
- Zein AA, Kaur R, Hussein TOK, Graf GA, Lee JY. ABCG5/G8: a structural view to pathophysiology of the hepatobiliary cholesterol secretion. *Biochem Soc Trans.* 2019;47(5):1259-68.
- Bi Y, Zhu Y, Tang S, Huang Y. Lipids, lipid-modifying drug target genes and migraine: a Mendelian randomization study. *J Headache Pain.* 2023;24(1):112.
- Matsuo M, Ogata Y, Yamanashi Y, Takada T. ABCG5 and ABCG8 Are Involved in Vitamin K Transport. *Nutrients.* 2023;15(4):998.
- Reeskamp LF, Volta A, Zuurbier L, Defesche JC, Hovingh GK, Grefhorst A. ABCG5 and ABCG8 genetic variants in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2020;14(2):207-17 e7.
- Jafari M, Rashidlamir A, Nuri R. The Effect of Cardiac Rehabilitation on Lipid Profile and ABCG8 Gene Expression in PBMC Cells after CABG in Middle-Aged Men. *Journal of Sport Biosciences.* 2021;13(1):1-10. Persian.
- Zeiaadini Dashtkhaki L, Rashidlamir A, Naghibi S. Changes of ATP-binding cassette transporter type G8 gene expression subsequent eight weeks of quatic and dryland resistance training in middle-aged women's peripheral blood cells after coronary artery bypass grafting. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences.* 2018;25(4):473-85. Persian.
- Jalali S, Jafari M. Effects of High Intensity Interval (HIT) versus continuous trainings on ABCG5 and ABCG8 genes expression in male wistar rats after high fat diet. *Research on Medicine.* 2019;43(4):216-21. Persian.
- Butcher LR, 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(7):1263-70.
- de Lima NS, De Sousa RAL, Amorim FT, Gripp F, Diniz EMCO, Henrique Pinto S, et al. Moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training improve cognition, and BDNF levels of middle-aged overweight men. *Metab Brain Dis.* 2022;37(2):463-71.
- Fakhri F, Shakeryan S, Fakhri S, Alizadeh A. The effect of 6 weeks of high intensity interval training (HIIT) with nano-curcumin supplementation on factors related to cardiovascular disease in inactive overweight

- girls. Feyz Medical Sciences Journal. 2020;24(2):181-9. Persian.
22. Liu Z, Liu X, Ma Z, Guan T. Phytosterols in rice bran and their health benefits. *Front Nutr*. 2023;10:1287405.
23. Sohail M, Rakha A, Butt MS, Iqbal MJ, Rashid S. Rice bran nutraceuticals: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(17):3771-80.
24. Ravichanthiran K, Ma ZF, Zhang H, Cao Y, Wang CW, Muhammad S, et al. Phytochemical Profile of Brown Rice and Its Nutrigenomic Implications. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(6):71.
25. Kim E, Kim S, Park Y. Sorghum extract exerts cholesterol-lowering effects through the regulation of hepatic cholesterol metabolism in hypercholesterolemic mice. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;66(3):308-13.
26. Sivamaruthi BS, Alagarsamy K, Thangaleela S, Bharathi M, Kesika P, Chaiyasut C. Composition, Microbiota, Mechanisms, and Anti-Obesity Properties of Rice Bran. *Foods*. 2023;12(6):1300.
27. Ooi SL, Micalos PS, Pak SC. Modified rice bran arabinoxylan as a nutraceutical in health and disease-A scoping review with bibliometric analysis. *PLoS One*. 2023;18(8):e0290314.
28. Alimohamadi Y, Sepandi M. Sample Size in Animal Studies (The number of laboratory animals in a Research study). *Iranian Journal of Medical Microbiology*. 2022;16(2):173-6.
29. Eftekharzadeh M, Atashak S, Azarbayjani MA, Moradi L, Rahmati-Ahmadabad S. The effect of aerobic exercise on SREBP-1c gene expression in skeletal muscle in obese female rats. *Thrita*. 2023;12(1):1-20.
30. Munkong N, Somnuk S, Jantarach N, Ruksanawet K, Nuntaboon P, Kanjoo V, et al. Red Rice Bran Extract Alleviates High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Dyslipidemia in Mice. *Nutrients*. 2023;15(1):246.
31. Ngo Sock ET, Farahnak Z, Lavoie JM. Exercise training decreases gene expression of endo- and xeno-sensors in rat small intestine. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(10):1098-103.
32. Cote I, Ngo Sock ET, Levy E, Lavoie JM. An atherogenic diet decreases liver FXR gene expression and causes severe hepatic steatosis and hepatic cholesterol accumulation: effect of endurance training. *Eur J Nutr*. 2013;52(5):1523-32.
33. Sadeghi Fazel F, Rashid Lamir A, Khajeie R, Safipour Afshar A. The Effect of Combined Training on ABCG5 and ABCG8 in Coronary Artery Bypass Graft Patients. *Internal Medicine Today*. 2022;28(3):398-411. Persian.
34. Muscella A, Stefano E, Marsigliante S. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(1):H76-H88.
35. 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(4):153-9.
36. 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. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(4):604-10.
37. Zhang D, Lee JH, Shin HE, Kwak SE, Bae JH, Tang L, et al. The Effects of Exercise and Restriction of Sugar-Sweetened Beverages on Muscle Function and Autophagy Regulation in High-Fat High-Sucrose-Fed Obesity Mice. *Diabetes Metab J*. 2021;45(5):773-86.
38. 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(3):534-40.
39. Zhou Z, Su X, Cai Y, Ting TH, Zhang W, Lin Y, et al. Features of chinese patients with sitosterolemia. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):11.
40. Ineichen BV, Furrer E, Gruninger SL, Zurrer WE, Macleod MR. Analysis of animal-to-human translation shows that only 5% of animal-tested therapeutic interventions obtain regulatory approval for human applications. *PLoS Biol*. 2024;22(6):e3002667.