

Research Paper

Effect of a Combined Exercise Program on the Expression of ABCA5 Gene in White Blood Cells of Middle-aged Men After Coronary Artery Bypass Graft Surgery



Mahboube Sazegar¹ , *Amir Rashid Lamir² , Rambod Khajei¹ , Ameneh Barjeste Yazdi¹

1. Department of Physical Education, Faculty of Physical Education, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran.

2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.



Citation Sazegar M, Rashid Lamir A, Khajei R, Barjeste Yazdi A. [The Effect of a Combined Training Course on the Expression of ABCA5 Gene of White Blood Cells in Middle-aged Men After Cardiac Bypass Surgery (Persian)]. Internal Medicine Today. 2022; 28(1):86-97. <https://doi.org/10.32598/hms.28.1.3602.1>

<https://doi.org/10.32598/hms.28.1.3602.1>



Received: 12 Apr 2021

Accepted: 09 Jun 2021

Available Online: 01 Jan 2022

Keywords:

Combined exercises, ABCA5, Coronary artery bypass graft

ABSTRACT

Aims Cardiovascular diseases are the most prevalent diseases and one of the leading causes of death in the world. The present study aims to evaluate the effect of a combined exercise program on expression of ATP-Binding Cassette Transporter A5 (ABCA5) in middle-aged men after Coronary Artery Bypass Graft (CABG) surgery.

Methods & Materials In this quasi-experimental study, 26 middle-aged men participated who had underwent CABG surgery and were randomly divided into two groups of exercise and control. The combined exercise program included resistance and aerobic exercises for eight weeks (three sessions per week). During this period, the control group had no physical activity. Fasting blood samples were taken for 10-12 hours in two stages before and 48 hours after the study and anthropometric characteristics were also recorded. Dependent t-test was used to examine intra-group differences and independent t-test was used to examine extra-group changes. The analyses were conducted in SPSS software v. 21, considering a significance level of $P < 0.05$.

Findings The results showed no significant difference in the ABCA5 gene expression between the two groups at baseline, but after eight weeks of combined exercises, its expression increased significantly compared to pretest scores ($P = 0.001$). A significant difference was observed between the two group ($P = 0.001$).

Conclusion It seems that the combined exercise program can reduce cholesterol levels by increasing the expression of ABCA5 gene, leading to an increase in endothelial cell health-related factors. It can be used as an appropriate exercise program to improve physiological status in patients with CABG.

Extended Abstract

Introduction

B

y increase of mechanized life and reduction in mobility, there has been an increase in some diseases such as Cardiovascular Diseases (CVDs), which is directly related to inactivity and poor

nutrition (use of unhealthy foods). Major CVDs include atherosclerosis and its complications [1]. Atherosclerosis is the inflammation of coronary arteries, and occurs due to the accumulation of macrophage foam cells and the inability to remove the excess of cholesterol. Macrophage foam cells are enlarged cells in the artery wall consisting of macrophages rich in Low Density Lipoproteins (LDL), and are the cause of vascular occlusion. increase of cholesterol can jeopardize cell function, although it is

* Corresponding Author:

Amir Rashid Lamir, PhD.

Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

Tel: +98 (51) 3880350

E-mail: amir.rashidlamir@gmail.com

useful for continuity of some vital cell processes. When the level of cell cholesterol exceeds compared to phospholipids in the membrane or the cholesterol is converted to cholesterol ester, the excess of cholesterol inside the cell causes toxicity and destroys the endothelial cells [2]. In other words, Reverse Cholesterol Transport (RCT) is an anti-atherosclerotic process when excess cholesterol is removed from surrounding tissues, including arterial wall macrophages, and is returned back to the liver by the formation of High Density Lipoproteins (HDL) [3]. Regulation of the genes from ATP-Binding Cassette (ABC) family by the Liver X Receptor (LXR) is one of the important components of RCT. There are 49 different genes encoding ABC transporters in humans. All ABC genes are divided into seven subfamilies named ABCA-ABCG according to the Cytochrome p450 enzyme gene (CYP) nomenclature system. In vascular diseases like atherosclerosis, factors such as ABC transporters play a significant role due to involvement in cholesterol homeostasis, blood pressure regulation, endothelial function, vascular inflammation, and platelet production and accumulation. ABCC9, ABCC6, ABCC1, ABCB6, ABCG4, ABCG1 are among ABC transporters that directly or indirectly affect cellular cholesterol excretion, inflammatory response in macrophages, megakaryocyte proliferation and thrombus formation, which may affect vascular function and blood pressure and play a role in CVDs and their complications.

Studies have indicated that exercise increases the expression of some families of ABC genes including ABCA1, ABCG5, ABCG4, ABCG1, ABCG5 /8 and ABCA5 [4-8] and, thus, improves some key steps in the RCT process like the increase and synthesis of HDL and the increase of cholesterol transport out of the cell. Therefore, exercise is important for cardiovascular rehabilitation and reduces cardiovascular complications and mortality from CVDs. Ray et al. reported that the increased ABCA5 gene expression in patients with dyslipidemia decreased cholesterol levels [9]. Ye et al. reported that the ABCA5 knockout was associated with an increase in LDL level [10]. Although, studies have reported that the ABCA5 is involved in the removal of fat from cells, its role as a transporter is unclear for atherosclerosis [9]. Many studies are needed to determine the role of ABCA5 in high cholesterol-related diseases such as CVDs. Few studies have been conducted on the rehabilitation phase of CVD patients and the hybrid effects on ABCA5 gene expression. This study aims to answer the question that whether eight weeks of combined exercises affect the expression of ABCA5 gene of white blood cells in middle-aged men after Coronary Artery Bypass Graft (CABG) surgery.

Materials and Methods

This is a quasi-experimental study with a pre-test/post-test design. The statistical population consists of all male patients aged 50-65 years referred to Javad Al-Aemeh Cardiovascular Hospital in Mashhad, Iran. The sample size was determined according to previous studies and patient availability. In this regard, 26 men who underwent CABG surgery were selected using a convenience sampling method and according to the inclusion criteria (no cognitive, vision and hearing problems, no blood pressure level higher than 160 mmHg, and diastolic above 100 mmHg, no drug use, no use of assistive devices such as walkers). They were randomly divided into exercise and control groups. Exclusion criteria were: Absence from more than three consecutive sessions and four non-consecutive sessions, unwillingness to continue participation, injury or clinical symptoms, participation in other sports activities simultaneously, and not allowed for attending the study according to the physician. Anthropometric variables include age (year), height (cm) measured by a digital scale (SEKA, Germany) with an accuracy of 0.1 Kg, body fat percentage, and body mass index (kg/m²) measured by a digital scale (Inbody720, South Korea), heart rate (per minute) measured by a heart rate monitor (F1tm Polar, Finland), blood pressure, measure by a blood pressure monitor (ALPK2-500, Japan), as well as training times measured by a digital timer with an accuracy of 0.01 seconds.

Before starting the combined exercises, 5 cc of blood sampling was collected from brachial vein at the beginning and after 10-12 hours of fasting (between 8 and 9 a.m) and put in experimental tubes containing ethylenediamine tetraacetic acid as an anticoagulant. Lymphocytes were isolated at this stage. Real-time Polymerase Chain Reaction (PCR) method was used to evaluate the expression of ABCA5 gene. Subjects then participated in a combined exercise programs for eight weeks. After eight weeks, blood sampling was done again during fasting and the changes were re-evaluated. Blood sampling time in the pre-test phase was 24 hours before the start of the first exercise session, while in the post-test stage, it was 48 hours after the end of the last exercise session (to prevent the acute effect of exercise on study variables).

Combined exercise program

Patients in the exercise group performed combined exercises (aerobic and resistance exercises) at in the rehabilitation ward of Javad Al-Aemeh Hospital at 24 sessions, three days a week, as well cardiac rehabilitation at each session according to the assessment results (cardiopulmonary status, exercise tolerance, etc.) for 1-1.5 hour. In each exercise session, stretching exercises were performed to warm up and

Table 1. Oligonucleotide sequences of primers

Gene	Type	Sequence of Primers
ABCA5	Forth	F. ACCCAAAGCAAGGAACGGGAA
	Back	R. CAGCGTTCAGCATGCCTGTGT

Internal Medicine Today

there was a time for cooling down at the end of session. The exercises included: walking on a treadmill (20-30 minutes), riding a stationary bike (10-12 minutes), and using cycle ergometer (10 minutes). All patients in the exercise group performed the above exercises during each rehabilitation session. The intensity and duration of exercises gradually increased based on the ability of individuals. In the last 7-10 sessions, the intensity reached 80% of their maximum Heart Rate (HR). Before and after aerobic exercise and once during cooling down, the HR was measured and then the target HR was calculated using the Karvonen formula:

$$\text{Resting HR} + [(55, 75\%) \times (\text{Resting HR} - \text{maximum HR})] = \text{Target HR}$$

Each week, the target HR increased approximately by 5% through increasing the intensity of exercise. The resistance exercise was performed at 8 repetitions in the initial sessions and increased to 15 repetitions in the next sessions in three sets. The movements included: squat with a physio ball, shoulder flexion, hip flexion, shoulder abduction, hip abduction, elbow flexion, ankle plantar and ankle dorsiflexion. The movements were initially performed using a weak thera band at 8 repetitions and by adding two more repetitions in each session, the number of repetitions increased to 15. Then, the resistance of thera band increased where the movements initially performed at 8 repetitions and gradually increased to 15 repetitions in subsequent sessions. There was no specific arrangement for aerobic and resistance exercises; patients performed resistance exercises during an interval between aerobic exercises or separately after aerobic exercises. At the end

of each session, for cooling down, stretching movements were performed for 5-10 minutes and relaxation movements for 5-10 minutes. Fluctuations in the patient's HR during exercises were controlled by a monitoring system, the researcher and a cardiologist. Blood pressure was measured and recorded by the rehabilitation nurses after using each device. The control group did not participate in postoperative combined exercises and had no regular physical activity.

Measurement of gene expression

For mRNA purification, peripheral blood mononuclear cells were immersed in liquid nitrogen and completely shredded by mortar & pestle. To obtain mRNA, degraded tissue was homogenized in RLT buffer and then tissue powder and liquid nitrogen were poured into a 2-mL Rnase-free microcentrifuge tube. The liquid nitrogen was let to be evaporated, but not let the lymphocytes got out of the frozen state. RLT buffer was added sufficiently. Lysate was transferred directly into a QIAshredder column placed in the tube and centrifuged at high speed for two minutes. For cDNA synthesis, 200 ng mRNA was evaluated using oligo dT primer and a special kit. Real-time PCR method was used to assess the gene expression. Finally, after obtaining the results using a UV-single device and obtaining beta-actin values for each sample, the obtained numbers were divided by the beta-actin values for each sample and then multiplied by 100 to mRNA values related to gene expression for each sample to be obtained by percentage (Table 2). The PCR was performed us-

Table 2. Thermal cycling protocol of real-time PCR

Steps	Time	Temperature
Initial stage of PCR	5 min	95°C
Denaturation	10 sec	95°C
45 cycles, annealing/extension	30 sec	60°C
Melting	6.5 min	55-95°C

Internal Medicine Today

Table 3. Anthropometric characteristics of the participants

Groups	Mean±SD			
	Age (Y)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)
Control	58.08±3.60	1.73±0.03	76.16±5.23	2.33±1.33
Exercise	55.57±3.61	1.72±0.03	74.13±6.44	25±2.23

BMI= Body mass index

Internal Medicine Today

ing BIO RAD (C1000™ Thermal Cycler) in 96-well plates. Table 3 presents the thermal cycle of PCR. The Pfaffl method was used to measure the copy number of target and reference genes.

Statistical analysis

Descriptive statistics including mean and Standard Deviation (SD) were used to describe data. The normality of data distribution was examined using Shapiro-Wilk test, and parametric paired sample t-test was used for data analysis in SPSS v.21 software at a significance level of $P<0.05$.

Results

According to the results in Table 4, the pre-test results showed no significant difference in the ABCA5 gene expression between the groups ($P=0.457$). The expression of ABCA5 gene from pre-test to post-test phases increased significantly in the combined group ($P=0.001$) and showed an insignificant in the control group ($P=0.60$). A significant difference was observed between the two groups ($P=0.001$) (Figure 1).

Discussion

The results of this study showed that eight weeks of combined exercises increased the expression of ABCA5 gene in patients with CABG surgery. There are few studies that have examined the effects of combined exercises on the level or expression of ABCA5 gene in patients with

CABG surgery. Our results are consistent with the results of Ray et al. [9] and Fu et al. [3]. No disagreement between our results and the results of other studies was found.

The ABC proteins, which are a superfamily of membrane proteins and use ATP energy to transport various substances across membranes, play a prominent role in the mechanism of RCT [11]. ABCs are divided into separate A-G categories. All of them except G2 play an important role in the RCT process. One of the ABC subfamilies is the ABCA complex, which is responsible for removing cholesterol from cells [13]. One of the members of this complex is ABCA5 which plays an important role in RCT and is expressed in cardiomyocytes, oligodendrocytes, astrocytes, and Leydig cells [9]. Moreover, ABCA5 is found on endosomes and lysosomes, the Golgi apparatus, and plasma membranes. Studies have indicated that the lack of ABCA5 impairs lysosomal function in the heart, decreases HDL level, and increases cholesterol flow to ApoA-1. Decreased ABCA5 level is associated with increased neurodegenerative diseases such as Alzheimer and Parkinson [14]. According to a study, mice with ABCA5 knockout suffered from cardiopathy and lysozyme problems after 10 weeks [14]. Studies have indicated that ABCA5 is associated with ABCA1 in lowering cholesterol, and mice with low ABCA5 level suffered from atherosclerosis and hyperlipidemia [15]. ABCA5 stimulates the peroxisome proliferator-activated receptors PPAR γ and PPAR α to reduce the cholesterol level and lipoly-

Table 4. Between-group and within-group comparison of the study variable

Variables	Independent t-test	Levene's Test for Equality of Variances	Dependent t-test	Pretest Results P
	T			
ABCG5 gene expression	Significance	F=12.903 P=0.001*	T=13.687 P=0.001*	0.457
	Control 0.540			
	Combined 10/16 0.001*			

* Significance at $P<0.05$

Internal Medicine Today



Figure 1. Changes in the ABCG5 gene expression before and after intervention

* Significance= $P < 0.05$

sis. In fact, the increase in cholesterol level by 100 μM increases the expression of ABCA1 and ABCA5, and when the cholesterol level increases by 150 μM , the ABCA1 level decreases; however, the ABCA5 level continues to increase [9, 15]. ABCA1 has been specified as the major regulator of RCT, but when ABCA1 is blocked due to high cholesterol, ABCA5 is considered as the main regulator of RCT. This cholesterol excretion by ABCA5 is done by facilitating the diffusion. It has also been suggested that the cholesterol transport to HDL is mediated by ABCA5 [9]. On the other hand, increasing endothelial cell apoptosis is very evident in patients with atherosclerosis and CABG surgery [15]. Libby et al. reported that the increase in ABCA5 level reduced apoptosis in endothelial cells; this reduction plays a vital role in the viability of these cells [16]. According to a study, increased ABCA5 level is associated with decreased apoptotic factors (such as Bax and BCL), and increased LDL [18]. Increasing level of ABCA5 is very effective for CABG patients since it lowers cholesterol, increases HDL, reduces apoptosis, and stimulates lipolysis by activating PPAR α and PPAR γ . Probably, the reason for the increase in ABCA5 gene expression following combined exercises in the present study is the increase in peroxisome proliferator-activating receptors that play an important role in regulating the expression of genes involved in RCT [19, 20]. Moreover, ABCA5 has been introduced as an inhibitor of atherosclerosis that can increase LXR expression. Due to the fact that transcription of some genes in the ABC family (including ABCA5 involved in RCT) is regulated by heterodimer system named LXR/Retinoid X Receptor (RXR) [21-23], it is possible that the expression of the ABCA5 gene can be increased by regulating these receptors following combined exercise. As a result, PPAR α seems to activate LXR and positively regulate transporters of ABC family, including ABCA5 by the LXR.

The results of this study confirmed the increase of ABCA5 gene expression in patients with CABG. The increase in the levels of peroxisomes family was one of

the reasons for increasing expression of the ABCA5 gene. Lack of peroxisomes' level measurement, individual differences, and the differences in diet and motivation of patients were the limitations of the present study; therefore, it is recommended to design exercises protocols for this group of patients by considering these factors.

Conclusion

Eight weeks of combined exercise program (aerobic and resistance exercises) can improve the RCT status by increasing the expression of ABCA5 gene in middle-aged men after CABG surgery.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study has an ethical approval obtained from the ethics committee of [Islamic Azad University of Neishabour branch](#) (Code: IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1400.001). All study methods were explained to the participants, and they were assured of the confidentiality of their information.

Funding

This study was extracted from the PhD thesis of first author. It received support from [Javad Al-Aemeh Cardiovascular Hospital](#) in Mashhad and [Islamic Azad University of Neishabour branch](#).

Authors' contributions

Writing the initial draft: Mahboubeh Sazgar; Review and final approval; Amir Rashidlamir; Data analysis; Rambod Khajehi; Discussion and conclusion; Ameneh Barjasteh Yazdi.

Conflicts of interest

The authors state that there is no conflict of interest in this article.

مقاله پژوهشی

تأثیر یک دوره تمرین ترکیبی بر بیان ژن ABCA5 گلبول‌های سفید خون در مردان میانسال پس از عمل بای‌پس قلبی

محبوبه سازگار^۱، *امیررشید لمیر^۲، رامبد خواجه‌ای^۱، آمنه برجسته یزدی^۱

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران.

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۲۳ فروردین ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۱۹ خرداد ۱۴۰۰

تاریخ انتشار: ۱۱ دی ۱۴۰۰

اهداف: بیماری‌های قلبی-عروقی، یکی از بیماری‌های در حال گسترش و یکی از دلایل مرگ‌ومیر در جهان شناخته شده‌اند که باید برای درمان آن چاره‌ای اندیشید. از این رو هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر یک دوره تمرینات ترکیبی بر بیان ژن ABCA5 در مردان میانسال پس از بای‌پس عروق کرونری بود.

مواد و روش‌ها: در مطالعه نیمه‌تجربی حاضر، ۲۶ مرد میانسال، پس از عمل بای‌پس عروق کرونری شرکت کردند و به طور تصادفی به دو گروه تمرین ترکیبی و کنترل تقسیم شدند. برنامه تمرینات ترکیبی شامل تمرینات مقاومتی-هوازی به مدت هشت هفته (سه جلسه در هفته) اجرا شد. در این مدت گروه کنترل هیچ گونه فعالیتی نداشتند. نمونه‌های خونی و اندازه‌گیری‌های آنتریومتریکی قبل و ۴۸ ساعت پس از اتمام پروتکل پژوهشی به صورت ۱۰-۱۲ ساعت حالت ناشتایی، طی دو مرحله خون‌گیری از گروه‌های پژوهشی انجام شد. از آزمون آماری تی وابسته جهت بررسی تغییرات درون گروهی و آزمون تی مستقل جهت بررسی تغییرات برون گروهی استفاده شد. مقادیر به وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ با سطح معناداری کوچک‌تر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج پیش‌آزمون نشان داد که تفاوتی بین گروه‌ها وجود نداشت، اما نتایج تحقیق نشان داد که پس از هشت هفته تمرینات ترکیبی در گروه آزمایش، بیان ژن ABCA5 افزایش معناداری نسبت به قبل از تمرین داشت ($P=0/001$). همچنین بین گروه آزمایش و کنترل تفاوت معناداری مشاهده شد ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج، این گونه به نظر می‌رسد که تمرینات ترکیبی به عنوان یک عامل محرک جهت کاهش سطوح کلسترول به واسطه افزایش بیان ژن ABCA5، به افزایش فاکتورهای مرتبط با سلامت سلول‌های اندوتلیال منجر می‌شود که می‌تواند به عنوان یک برنامه تمرینی مناسب برای بهبود وضعیت فیزیولوژیک در بیماران بای‌پس عروق کرونری استفاده شود.

کلیدواژه‌ها:

تمرینات ترکیبی، بیان ژن ABCA5، عمل بای‌پس عروق کرونری

مقدمه

کردن، کلسترول اضافی در سلول‌های فوم ماکروفاژ تجمع می‌یابد. سلول‌های فوم ماکروفاژ سلول‌های متورمی در دیواره عروق هستند که عمدتاً از ماکروفاژهای غنی از لیپوپروتئین با چگالی کم^۱ تشکیل شده‌اند و عامل فیزیکی انسداد عروقی هستند.

علی‌رغم مفید بودن کلسترول برای تداوم تعدادی از فرایندهای حیاتی سلول، ازدیاد آن می‌تواند عملکرد سلول را به مخاطره اندازد. هنگامی که سطح کلسترول سلول نسبت به فسفولیپیدهای موجود در غشا فراتر رود یا اینکه کلسترول به کلسترول استر^۲

امروزه با افزایش شیوه زندگی ماشینی و کاهش تحرک، شاهد افزایش برخی بیماری‌ها، مانند بیماری‌های قلبی-عروقی هستیم که با بی‌تحرکی و تغذیه نامناسب، مانند افزایش استفاده از منابع غذایی بی‌کیفیت و ناسالم ارتباط مستقیم دارد. در این میان بیماری‌های قلبی-عروقی روز به روز رو به افزایش است. عمده بیماری‌های قلبی-عروقی شامل آترواسکلروزیس یا عوارض جانبی آن است [۱].

آترواسکلروزیس یک بیماری التهاب کرونری دیواره عروق است و زمانی رخ می‌دهد که به دلیل عدم توانایی برای خارج

1. Low-Density Lipoprotein (LDL)

2. Cholesterol Ester

* نویسنده مسئول:

دکتر امیررشید لمیر

نشانی: مشهد، دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: ۳۸۸۰۳۵۰ (۵۱) ۹۸+

رایانامه: amir.rashidlamir@gmail.com

سلول دخالت دارد، اما نقش آن به عنوان انتقال دهنده، در بیماری آترواسکلروزیس در پرده ابهام است [۹]. نقش ABCA5 در بیماری‌های وابسته به کلسترول، مانند بیماری‌های قلبی عروقی به مطالعات بسیاری نیاز دارد و همچنین مطالعات اندکی روی مرحله بازتوانی بیماران قلبی عروقی و اثرات تمرینات ترکیبی بر تظاهر ژن ABCA5 انجام شده است. پژوهش حاضر در نظر دارد به این سؤال پاسخ دهد که آیا هشت هفته تمرین ترکیبی بر بیان ژن ABCA5 گلبول‌های سفید خون در مردان میانسال پس از عمل بای‌پس قلبی تأثیر دارد؟

مواد و روش‌ها

روش پژوهش حاضر، نیمه‌تجربی و با طرح پیش‌آزمون پس‌آزمون است. جامعه آماری این پژوهش همه بیماران بیمارستان تخصصی قلب و عروق جوادالائمه مشهد (با محدوده سنی ۵۰-۶۵ سال) بودند. نمونه آماری از میان جامعه آماری و با توجه به شرایط ورود به تحقیق به صورت داوطلبانه انتخاب شدند. حجم نمونه با توجه به مطالعات قبلی و میزان در دسترس بودن بیمار انتخاب شد.

بدین طریق ۲۶ نفر از مردان که تحت عمل جراحی بای‌پس عروق قرار گرفته بودند با شیوه نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شده و با توجه به معیارهای ورود به پژوهش (سلامت فرد از لحاظ شناختی، بینایی و شنوایی، نداشتن فشار خون بیشتر از ۱۶۰ میلی‌متر جیوه و دیاستولیک بالاتر از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه، عدم استفاده از داروها، عدم استفاده از وسایل کمکی نظیر واکر) به طور تصادفی به دو گروه آزمایش و کنترل تقسیم شدند.

معیارهای خروج از پژوهش شامل غیبت بیش از سه جلسه متوالی و چهار جلسه غیرمتناوب، عدم تمایل به ادامه شرکت در پژوهش، بروز آسیب یا علائم بالینی، شرکت در فعالیتهای ورزشی دیگر به صورت هم‌زمان و تشخیص پزشک متخصص برای ادامه شرکت در پژوهش بود.

متغیرهای آنتروپومتریک شامل سن (سال)، قد (سانتی‌متر) توسط دستگاه SEKA دیجیتالی ساخت آلمان با دقت ۰/۱ کیلوگرم، درصد چربی بدن و شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع) توسط دستگاه دیجیتالی Inbody 720 ساخت کره جنوبی، ضربان قلب (ضربان در دقیقه) توسط دستگاه ضربان سنج پولار مدل F1tm ساخت کشور فنلاند، فشار خون استراحتی (میلی‌متر جیوه) با دستگاه فشارسنج عقربه‌ای ALPK-2 مدل ۵۰۰- و همچنین زمان‌های تمرین آزمودنی‌ها توسط زمان‌سنج دیجیتالی با دقت ۰/۱ ثانیه اندازه‌گیری شد (جدول شماره ۱).

قبل از شروع تمرینات ترکیبی، از شرکت‌کنندگان در ابتدای کار و پس از ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی بین ساعت هشت تا نه صبح به میزان پنج سی‌سی از سیاهرگ بازویی نمونه‌گیری خونی به عمل

تبدیل شود، کلسترول اضافی داخل سلول حالت سمیت^۳ ایجاد می‌کند و سبب تخریب سلول‌های اندوتلیال می‌شود [۲].

از طرفی انتقال معکوس کلسترول، یک فرایند ضد آترواسکلروزیس است و به جمع‌آوری کلسترول اضافی از بافت‌های پیرامونی، از جمله ماکروفاژهای دیواره سرخرگی و بازگرداندن آن‌ها به کبد همراه با شکل‌گیری لیپوپروتئین با چگالی بالا^۴ گفته می‌شود [۳]. یکی از اجزای مهم انتقال معکوس کلسترول^۵، تنظیم ژن‌های خانواده گیرنده پروتئینی آدنوزین تری فسفات^۶ توسط گیرنده X کبدی^۷ است. ۴۹ ژن متفاوت رمزگذاری‌کننده انتقال دهنده‌های ABC در انسان شناخته شده است.

بر طبق سیستم اصطلاحات ژن آنزیم سیتوکروم^۸ P450، تمام ژن‌های ABC به هفت زیرمجموعه تقسیم شده که ABCA-ABCG نامیده می‌شوند. در بیماری‌های عروقی، مانند آترواسکلروزیس، عواملی چون پروتئین‌های انتقال دهنده غشایی (ATP (ABCs) به علت دخالت در هموستاز کلسترول، تنظیم فشار خون، عملکرد اندوتلیال، التهاب عروقی و تولید و تجمع پلاکت نقش مهمی را بازی می‌کنند.

از جمله ABCها که به طور مستقیم یا غیرمستقیم بر خروج کلسترول سلولی، پاسخ التهابی در ماکروفاژها، تکثیر مگاکاریوسیت‌ها و تشکیل ترومبوز مؤثرند ABCC9، ABCG1، ABCG4، ABCB6 و ABCC1 هستند که ممکن است بر عملکرد عروقی و فشار خون مؤثر بوده و در بیماری‌های قلبی عروقی و عوارض آن نقش ایفا کنند.

مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی می‌تواند به افزایش بیان بعضی از خانواده ژن‌های ABC مانند ABCA1، ABCG5/8، ABCG1، ABCG4 و ABCA5 منجر شود [۴-۸] که در نتیجه سبب بهبود برخی مراحل کلیدی در فرایند انتقال معکوس کلسترول، مانند افزایش و ترکیب لیپوپروتئین با چگالی بالا و افزایش خروج کلسترول از سلول می‌شود. بنابراین تمرین جزء اصلی توان‌بخشی قلبی است و عوارض جانبی قلبی عروقی و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش می‌دهد.

ری و همکاران گزارش کردند که افزایش بیان ژن ABCA5 در بیماران دیس لیپیدمی سبب کاهش سطوح کلسترول شد [۹]. یه و همکاران نیز گزارش کردند که حذف کردن ABCA5 با افزایش سطوح لیپوپروتئین با چگالی کم همراه است [۱۰]. هرچند مطالعات گزارش کردند که ABCA5 در خروج چربی از

3. Toxicity Mode
4. High-Density Lipoprotein (HDL)
5. Reverse Cholesterol Transport (RCT)
6. ATP Binding Cassette (ABCs)
7. Liver X Receptor (LXR)
8. Cytochrome P450 (CYP)

شانه^{۱۳}، آبداکشن هیپ^{۱۴}، فلکشن آرنج^{۱۵}، پلانتر فلکشن مچ پا^{۱۶} و دورسی فلکشن مچ^{۱۷} بود.

حرکات در ابتدا با هشت تکرار با استفاده از ترابند ضعیف (زرد رنگ) انجام شد. سپس در هر جلسه به هر حرکت، دو تکرار افزوده شد تا تعداد تکرارهای هر حرکت به پانزده تکرار برسد. سپس قدرت ترابند (صورتی رنگ) افزایش یافت و به همین خاطر مجدداً حرکات در ابتدا با هشت تکرار و به مرور تا پانزده تکرار در جلسات بعدی افزایش یافت.

برای انجام تمرینات هوازی و مقاومتی ترتیب خاصی وجود نداشت و بیماران در فاصله زمانی بین تمرینات هوازی، تمرینات مقاومتی انجام می دادند یا اینکه به طور مجزا بعد از تمرینات هوازی، تمرینات مقاومتی انجام دادند. در انتهای هر جلسه، تمرین سرد کردن با حرکات کششی و حرکات آرام سازی به مدت پنج تا ده دقیقه انجام شد. نوسانات ضربان قلب بیمار در تمام مراحل تمرین توسط سیستم مانیتورینگ، محقق و متخصص قلب کنترل می شد. میزان فشار خون بعد از استفاده از هر دستگاه توسط پرستاران بازتوانی اندازه گیری و ثبت می شد. گروه کنترل شامل افرادی بود که در دوره تمرینات ترکیبی پس از عمل جراحی شرکت نکردند و هیچ گونه فعالیت منظم فیزیکی نداشتند.

اندازه گیری بیان ژن

برای تخلیص mRNA، سلول های PBMC در نیتروژن مایع قرار داده شدند و به صورت کامل توسط mortar&pestle خرد شدند. برای به دست آوردن mRNA، بافت تخریب شده در بافر RLT هموژنیزه شد و سپس پودر بافت و نیتروژن مایع در تیوب میکروسانتریفیوژ RNase free دو میلی لیتر ریخته و اجازه داده شد تا نیتروژن مایع تبخیر شود. ولی لنفوسیت ها از حالت یخ زدگی خارج نشود. به میزان کافی بافر RLT اضافه شد. Ly-sate مستقیماً به ستون QIAshredder که در تیوب قرار داشت، منتقل شد و به مدت دو دقیقه و با سرعت بالا سانتریفیوژ شد. برای سنتز cDNA، دو یست نانو گرم mRNA با استفاده از پرایمر اولیگو (dT) و کیت مخصوص ارزیابی شد.

برای بررسی بیان ژن از روش Real-Time-PCR استفاده شد. در انتها، پس از به دست آمدن نتایج با استفاده از دستگاه یووی تک و به دست آوردن مقادیر بتا اکتین برای هر نمونه، عددهای به دست آمده، بر مقادیر بتا اکتین برای هر یک، تقسیم و حاصل در صد ضرب شد تا مقادیر mRNA مربوط به بیان ژن برای هر نمونه بر اساس درصد به دست آید (جدول شماره ۲).

آمد و در لوله های آزمایشی با ماده ضد انعقاد EDTA جمع آوری شد. جداسازی لنفوسیت ها در این مرحله انجام شد. برای بررسی بیان ژن ABCA5 از روش Real-Time-PCR^۱ استفاده شد.

سپس آزمودنی ها به مدت هشت هفته در برنامه های تمرینات ترکیبی شرکت کردند. پس از هشت هفته نیز از آزمودنی ها در حالت ناشتا خون گیری به عمل آمد و میزان تغییرات مجدداً ارزیابی شد. زمان خون گیری در مرحله پیش آزمون، ۲۴ ساعت قبل از شروع اولین جلسه تمرین و در مرحله پس آزمون ۴۸ ساعت پس از پایان آخرین جلسه تمرین (جهت پیشگیری از اثر حاد تمرین بر متغیرهای تحقیق) بود.

در این پژوهش بیماران تمرینات ترکیبی (هوازی و مقاومتی) را به طور همزمان در محل بیمارستان جوادالائمه بخش بازتوانی، انجام دادند. بیماران در یک دوره ۲۴ جلسه ای، تمرینات ورزشی را به صورت سه روز در هفته و در هر جلسه بازتوانی قلبی را با توجه به ارزیابی ها (وضعیت قلبی - ریوی، تست تحمل ورزش و...) به مدت یک الی یک ساعت و نیم انجام دادند. در هر جلسه درمانی، برای گرم کردن در ابتدا و سرد کردن تدریجی در انتهای برنامه ورزشی از تمرینات کششی استفاده شد. در جدول شماره ۱ مشخصات فردی آزمودنی ها آمده است.

برنامه تمرینی عبارت بود از راه رفتن روی تردمیل (بیست تا سی دقیقه)، رکاب زدن دوچرخه ثابت (ده تا دوازده دقیقه) و استفاده از ارگومتر دستی (ده دقیقه). همه افراد این گروه تمرینات مذکور را طی هر جلسه بازتوانی انجام دادند. شدت و مدت زمان تمرینات به تدریج و بر اساس توانایی افراد و اصول تمرین افزایش یافت. به نحوی که در هفت الی ده جلسه آخر به ۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیماران رسید. ضربان قلب، قبل و بعد از تمرینات هوازی و یکبار در زمان سرد کردن با استفاده از ضربان سنج پولار اندازه گیری و از طریق فرمول کارونن^{۱۰} محاسبه شد (فرمول شماره ۱)

۱. ضربان قلب استراحت + [(۵۵ - ۷۵ درصد) ضربان قلب استراحت - ضربان قلب بیشینه] = ضربان قلب ذخیره

میزان اضافه بار تمرین: هر هفته با افزایش شدت تمرین، تقریباً به میزان پنج درصد به ضربان قلب هدف افزوده شد. تمرین و برنامه تمرینی مقاومتی مورد نظر مشخص شده برای آن ها با هشت تکرار در جلسات اولیه و افزایش تعداد تکرار حرکات تا پانزده تکرار در جلسات بعدی در سه ست انجام شد که حرکات شامل اسکات با توپ فیزیوبال، فلکشن شانه^{۱۱}، فلکشن هیپ^{۱۲}، آبداکشن

13. Shoulder Abduction
14. Hip Abduction
15. Elbow Flexion
16. Ankel Plantal
17. Ankel Dorsi Flexion

9. Real Time Polymerase Chain Reaction
10. Karunen
11. Shoulder Flexion
12. Hip Flexion

جدول ۱. مشخصات فردی آزمودنی‌ها

گروه‌ها	سن (سال)	قد (سانتی‌متر)	وزن (کیلوگرم)	میانگین \pm انحراف معیار
کنترل	۵۸/۰۸ \pm ۳/۶۰	۱/۷۳ \pm ۰/۰۳	۷۶/۱۶ \pm ۵/۲۳	۲/۳۳ \pm ۱/۳۳
ترکیبی	۵۵/۵۷ \pm ۳/۶۱	۱/۷۲ \pm ۰/۰۳	۷۴/۱۳ \pm ۶/۴۴	۲۵ \pm ۲/۲۳

طب داخلی روز

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرینات ترکیبی سبب افزایش بیان ژن ABCA5 در بیماران بای پس عروق کرونری شد. پژوهش‌های اندکی وجود دارد که به بررسی اثرات تمرینات ترکیبی بر سطوح یا بیان ژن ABCA5 در بیماران بای پس عروق کرونری به طور اختصاصی پرداخته است، اما نتایج پژوهش حاضر با نتایج برخی پژوهش‌ها، مانند ری و همکاران [۹] و فو و همکاران [۲] همسو بود، اما نتایج ناهمسوایی یافت نشد.

پروتئین‌های ناقل جعبه‌ای وصل شده به ATP (پروتئین‌های ABC) که یک آبرخانواده از پروتئین‌های غشایی هستند و از انرژی ATP برای انتقال مواد مختلف در طول غشا استفاده می‌کنند، نقش برجسته‌ای در سازوکار انتقال معکوس کلسترول دارند [۱۱].

ABCها بر حسب توالی به دسته‌های جداگانه G-A تقسیم‌بندی می‌شوند. همه آن‌ها به جز G2 نقش مهمی در فرایند انتقال معکوس کلسترول ایفا می‌کنند. همچنین یکی از زیرخانواده‌های ABC، مجموعه ABCA است که مسئول خارج کردن کلسترول از سلول‌هاست [۱۲-۱۳]. یکی از این زیرخانواده‌ها، ABCA5 است که در RCT نقش مهمی دارد و در سلول‌های کاردیوسیت‌ها^{۱۸}، الیگودندروسیت‌ها^{۱۹}، آستروسیت‌ها^{۲۰} و سلول‌های لیدیگ^{۲۱} بیان می‌شود [۹].

18. Cardiomyocytes
19. Oligodendrocytes
20. Astrocytes
21. Leydig Cells

واکنش زنجیره‌ای پلیمرز با دستگاه BIO RAD و در پلیت‌های ۹۶ چاهکی انجام شد. برنامه زمانی گرمایی مراحل PCR در جدول شماره ۳ آمده است. جهت سنجش تعداد کپی‌های ژن هدف و مرجع از روش Pfaffle استفاده شد.

به دلیل استفاده از مدل خون‌گیری در پژوهش حاضر، ابتدا به تمام آزمودنی‌ها توضیحات کامل اخلاقی داده شد. همچنین به آن‌ها اطمینان خاطر داده شد که اطلاعات شخصی آن‌ها محفوظ می‌ماند.

تحلیل آماری

جهت نشان دادن میانگین و انحراف معیار از آمار توصیفی استفاده شد. نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک بررسی شد. پس از حصول اطمینان برای استفاده از آزمون‌های پارامتریک تی همبسته و تی وابسته از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ در سطح معناداری $P \leq 0.05$ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

با توجه به نتایج جدول شماره ۴ نتایج پیش‌آزمون نشان داد که بین گروه‌ها تفاوت معناداری وجود ندارد و احتمالاً تفاوت‌های مشاهده‌شده در پس‌آزمون در نتیجه تأثیر متغیر مستقل است ($P=0.457$). نتایج نشان داد بیان ژن ABCA5 از مرحله پیش‌آزمون تا مرحله پس‌آزمون در گروه ترکیبی افزایش معناداری داشت ($P=0.001$) و در گروه کنترل افزایش غیرمعناداری داشت ($P=0.60$). همچنین بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده شد ($P=0.001$) (تصویر شماره ۱).

جدول ۲. توالی الیگونوکلوئیدی پرایمرها

نام ژن	نوع	توالی پرایمرها
ABCA5	رفت	F. ACCCAAAGCAAGGAACGGGAA
	برگشت	R. CAGCGTTCAGCATGCCTGTGT

طب داخلی روز

جدول ۳. برنامه زمانی گرمایی Real-Time PCR

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

طب داخلی روز

هایپرلیپدمی شده بودند. ABCA5 با تحریک PPAR α و PPAR γ سبب کاهش سطوح کلسترول و لیپولیز می‌شود. درواقع افزایش سطوح کلسترول (صد میکرومولار) سبب افزایش بیان ABCA1 و ABCA5 می‌شود و هنگامی که سطوح کلسترول بالاتر می‌رود (۱۵۰ میکرومولار)، سطوح ABCA1 کاهش می‌یابد، اما ABCA5 همچنان افزایش نشان می‌دهد [۹، ۱۵].

ABCA1 به عنوان اصلی‌ترین تنظیم‌کننده RCT مشخص شده، اما در مواقعی که سطوح ABCA1 بر اثر افزایش زیاد کلسترول بلاک می‌شود، ABCA5 به عنوان تنظیم‌کننده اصلی خروج کلسترول بیان می‌شود. این خروج کلسترول توسط ABCA5 به واسطه افزایش انتشار دیفوزیون تسهیل شده انجام می‌گیرد. همچنین پیشنهاد می‌شود که انتقال کلسترول به HDL

همچنین ABCA5 روی اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌ها، دستگاه گلژی و غشای پلازما قرار دارد. پژوهش‌ها نشان دادند که حذف ABCA5 سبب تخریب عملکرد لیزوزومی در قلب، کاهش سطوح HDL و افزایش جریان کلسترول به ApoA-1 می‌شود. همچنین کاهش سطوح ABCA5 با افزایش بیماری نوروپاتی مانند آلزایمر و پارکینسون همراه است [۱۴].

در پژوهشی نشان داده شد در موش‌هایی که ABCA5 حذف^{۲۲} شده بود، بعد از ده هفته بیماری کاردیوپاتی و مشکلات لیزوزومی ایجاد شد [۱۵]. همچنین پژوهش‌ها نشان دادند که ABCA5 در کاهش کلسترول با ABCA1 همکار هستند و موش‌هایی که در سطوح ABCA5 کاهش داشتند، دچار آترواسکلروزیس و

19. Knockout

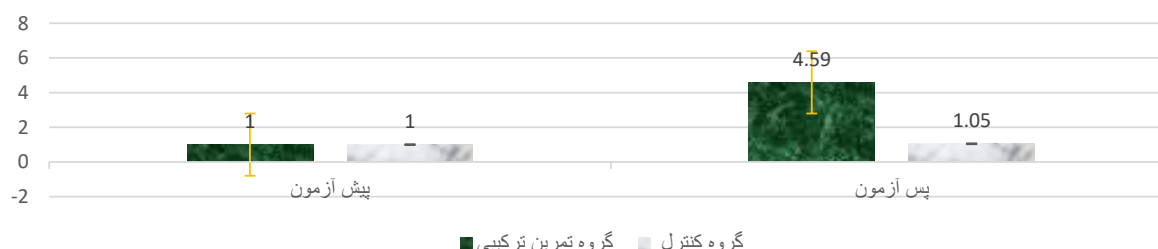
جدول ۴. تغییرات قبل و بعد متغیر پژوهشی درون گروهی و مقایسه بین گروهی

متغیر	گروه	آزمون تی همبسته		آزمون لون برای برابری واریانس‌ها		آزمون تی مستقل		نتایج پیش‌آزمون
		مقدار تی	معناداری	مقدار F	مقدار P	مقدار تی	معناداری	
بیان ژن ABCA5	کنترل	۰/۵۴۰	۰/۶۰	۱۲/۹۰۳	*۰/۰۰۱	۱۳/۶۸۷	*۰/۰۰۱	۰/۴۵۷
	ترکیبی	۱۶/۱۰	*۰/۰۰۱					

معناداری = $P \leq 0.05$

طب داخلی روز

تغییرات بیان ژن



طب داخلی روز

تصویر ۱. تغییرات قبل و بعد از آزمایش پژوهشی

معناداری = $P \leq 0.05$

پروتکل‌های تمرینی را برای این دسته از افراد طراحی کنند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این پژوهش با کد اخلاق IR.IAU.NEYSHABUR. REC.1400.001 در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد واحد نیشابور و برگرفته از رساله دکتری محبوبه سازگار انجام شده است.

حامی مالی

این پژوهش با حمایت بیمارستان تخصصی قلب جوادالائمه مشهد و دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور انجام شده است.

مشارکت‌نویسندگان

نوشتن نسخه اولیه و ایده اصلی: محبوبه سازگار؛ تأیید و بررسی نهایی: امیررشید لمیر؛ روش آماری و پژوهشگر کمکی: رامبد خواجه‌ای؛ بحث و نتیجه‌گیری: آمنه برجسته یزدی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

توسط ABCA5 انجام شود [۹].

از طرف دیگر افزایش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال در بیماران آترواسکلروزیس و بای‌پس عروق کرونری بسیار مشهود است [۱۶]. لیبی و همکاران گزارش کردند که افزایش سطوح ABCA5 سبب کاهش آپوپتوز در سلول‌های اندوتلیال می‌شود که این کاهش، در زنده بودن این سلول‌ها نقش حیاتی دارد [۱۰]. همچنین در پژوهشی بیان شد که افزایش سطوح ABCA5 با کاهش فاکتورهای آپوپتوزی مانند Bcl، Bax و افزایش LDL همراه است [۱۷-۱۸].

بررسی نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که افزایش سطوح ABCA5 به واسطه کاهش کلسترول، افزایش HDL، کاهش آپوپتوز و تحریک محرک‌های لیپولیزی مانند PPARα و PPARγ برای بیماران CABG بسیار تأثیرگذار است. احتمالاً دلیل افزایش بیان ژن ABCA5 متعاقب انجام تمرینات ترکیبی در پژوهش حاضر، افزایش گیرنده‌های فعال‌کننده پراکسیزوم است که نقش مهمی در تنظیم بیان ژن‌های درگیر در انتقال کلسترول دارند [۱۹، ۲۰].

همچنین ABCA5 یکی از عوامل کاهنده و بازدارنده آترواسکلروزیس معرفی شده است که می‌تواند بیان گیرنده X کبدی را افزایش دهد. همچنین رونویسی برخی ژن‌های خانواده انتقال‌دهنده ABC، از جمله ABCA5 که در فرایند انتقال کلسترول نقش دارد، توسط سیستم هترودیمری به نام LXR/RXR تنظیم می‌شود [۲۱-۲۲].

احتمالاً بیان ژن ABCA5 می‌تواند به واسطه تنظیم این گیرنده‌ها متعاقب تمرینات ترکیبی افزایش یابد. در نتیجه به نظر می‌رسد PPARα با فعال‌سازی LXL، باعث تنظیم مثبت انتقال‌دهنده‌های خانواده ABC، از جمله ABCA5 توسط گیرنده X کبدی می‌شود. نتایج پژوهش حاضر نیز افزایش بیان ژن ABCA5 را در بیماران CABG تأیید کرد.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، می‌توان بیان کرد هشت هفته تمرینات ترکیبی (مقاومتی-هوازی) باعث بهبود وضعیت انتقال معکوس کلسترول به وسیله افزایش بیان ژن ABCA5 در مردان میانسال پس از انجام عمل عروق کرونری شده است. احتمالاً این تمرینات با افزایش بیان این ژن نقش مهمی در بهبود وضعیت فیزیولوژیکی آن‌ها دارد. یکی از دلایل افزایش بیان ژن ABCA5، افزایش سطوح خانواده پراکسیزوم‌هاست.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر، می‌توان به عدم اندازه‌گیری سطوح خانواده پراکسیزوم‌ها، تفاوت‌های فردی، رژیم غذایی و انگیزه آزمودنی‌ها اشاره کرد. بنابراین به متخصصین و مربیان توصیه می‌شود که ضمن مد نظر قرار دادن این موارد، این

References

- [1] Khajei R, Haghighi AH, Hamedinia MR, Lamir AR. [Effects of eight week aerobic training on monocytes ABCG5 gene expression in middle-aged men after heart bypass surgery (Persian)]. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2017; 24(1):79-88. <http://eprints.medsab.ac.ir/111/>
- [2] Hamidi A, Rashidlamir A, Khajei R, Zarei M, Zendedel A. [The effect of aerobic-resistance training on plasma levels of bFGF in coronary artery disease after CABG (Persian)]. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2020; 23(3):314-25. [DOI:10.32598/jams.23.3.6056.1]
- [3] Fu Y, Hsiao J-HT, Paxinos G, Halliday GM, Kim WS. ABCA5 regulates amyloid- β peptide production and is associated with Alzheimer's disease neuropathology. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015; 43(3):857-69. [DOI:10.3233/JAD-141320] [PMID]
- [4] Faizollahzadeh Mousavi R, Rashid Lamir A, Khajei R, Hejazi M. [The effect of combination exercises on ABCG1 gene expression in mononuclear cells in middle-aged men after coronary artery bypass grafting (Persian)]. *Journal of Neyshabur University of Medical Sciences*. 2019; 7(3):49-62. <https://civilica.com/doc/1157572/>
- [5] 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 (Persian)]. *Research on Medicine*. 2019; 43(4):216-21. <https://pejouhesh.sbmu.ac.ir/article-1-1946-fa.pdf>
- [6] Jafari M. [Effect of physical activity on prevention and treatment of atherosclerosis: Focus on activity of ABCG5 and ABCG8 genes (Persian)]. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2019; 21(3):13-23. <http://goums.ac.ir/journal/article-1-3338-fa.html>
- [7] Bagheri R, Darroudi S, Hosseini SM, Nikkar H, Rashidlamir A. Effects of high-intensity resistance training and aerobic exercise on expression of ABCG4, ABCG5 and ABCG8 genes in female athletes. *Medical Laboratory Journal*. 2020; 14(3):40-5. [DOI:10.29252/mlj.14.3.40]
- [8] Hajjghasemi A, Ravasi AA, Kordi M, Rashidlamir A, Ghorghi A. [Investigation of the effect of cardiac rehabilitation program on peripheral blood mononuclear cells ABCA1 gene expression in myocardial infarctions patient (Persian)]. *Journal of Knowledge & Health*. 2017; 11(4):23-9. [DOI:10.22100/jkh.v11i4.1523]
- [9] Ray AG, Choudhury KR, Chakraborty S, Chakravarty D, Chander V, Jana B, et al. Novel Mechanism of Cholesterol Transport by ABCA5 in Macrophages and Its Role in Dyslipidemia. *Journal of Molecular Biology*. 2020; 432(17):4922-41. [DOI:10.1016/j.jmb.2020.07.006] [PMID]
- [10] Ye D, Meurs I, Ohigashi M, Calpe-Berdiel L, Habets KL, Zhao Y, et al. Macrophage ABCA5 deficiency influences cellular cholesterol efflux and increases susceptibility to atherosclerosis in female LDLr knockout mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010; 395(3):387-94. [DOI:10.1016/j.bbrc.2010.04.027] [PMID]
- [11] Ogasawara F, Kodan A, Ueda K. ABC proteins in evolution. *FEBS Letters*. 2020; 594(23):3876-81. [DOI:10.1002/1873-3468.13945] [PMID]
- [12] Zhang Z, Tong T, Fang Y, Zheng J, Zhang X, Niu C, et al. Genome-wide identification of barley ABC genes and their expression in response to abiotic stress treatment. *Plants*. 2020; 9(10):1281. [DOI:10.3390/plants9101281] [PMID] [PMCID]
- [13] Petry F, Ritz V, Meineke C, Middel P, Kietzmann T, Schmitz-Salue C, et al. Subcellular localization of rat Abca5, a rat ATP-binding-cassette transporter expressed in Leydig cells, and characterization of its splice variant apparently encoding a half-transporter. *Biochemical Journal*. 2006; 393(Pt 1):79-87. [DOI:10.1042/BJ20050808] [PMID] [PMCID]
- [14] Kubo Y, Sekiya S, Ohigashi M, Takenaka C, Tamura K, Nada S, et al. ABCA5 resides in lysosomes, and ABCA5 knockout mice develop lysosomal disease-like symptoms. *Molecular and Cellular Biology*. 2005; 25(10):4138-49. [DOI:10.1128/MCB.25.10.4138-4149.2005] [PMID] [PMCID]
- [15] Tasdighi E, Hekmat M, Beheshti M, Baghaei R, Mirhosseini SM, Torbati P, et al. Vitamin D treatment attenuates heart apoptosis after coronary artery bypass surgery: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2020; 25(4):338-45. [DOI:10.1177/1074248420920495] [PMID]
- [16] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105(9):1135-43. [DOI:10.1161/hc0902.104353] [PMID]
- [17] Du Z, Kuang S, Li Y, Han P, Liu J, Wang Z, et al. Family-based whole genome sequencing identified novel variants in ABCA5 gene in a patient with idiopathic ventricular tachycardia. *Pediatric Cardiology*. 2020; 41(8):1783-94. [DOI:10.1007/s00246-020-02446-4] [PMID]
- [18] Mak L. Role of ABCA5 in the Pathogenesis of Parkinson's disease [MSc. Thesis]. Australia: UNSW Sydney; 2013. <http://unsworks.unsw.edu.au/fapi/datastream/unsworks:11761/SOURCE01?view=true>
- [19] Edwards PA, Kennedy MA, Mak PA. LXRs; Oxysterol-activated nuclear receptors that regulate genes controlling lipid homeostasis. *Vascular Pharmacology*. 2002; 38(4):249-56. [DOI:10.1016/S1537-1891(02)00175-1]
- [20] Ueda K. ABC proteins protect the human body and maintain optimal health. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2011; 75(3):401-9. [DOI:10.1271/bbb.100816] [PMID]
- [21] Kellner-Weibel G, de la Llera-Moya M. Update on HDL receptors and cellular cholesterol transport. *Current Atherosclerosis Reports*. 2011; 13(3):233-41. [DOI:10.1007/s11883-011-0169-0] [PMID]
- [22] Pačarić S, Turk T, Erić I, Orkić Ž, Petek Erić A, Milostić-Srb A, et al. Assessment of the quality of life in patients before and after coronary artery bypass grafting (CABG): A prospective study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(4):1417. [DOI:10.3390/ijerph17041417] [PMID] [PMCID]