

## **The Relationship between Lymphocytic ABCA1 Protein with IL10 and TNF- $\alpha$ Cytokines Followed by one period Interval Combined Exercise Training in Overweight and Obese Male Adolescents**

Bahloul Ghorbanian<sup>1\*</sup>

1- Assistant Professor, Department of Physical Education, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

Received: 11 Apr 2016, Accepted: 18 May 2016

---

### **Abstract**

**Background:** The study on rats showed that some of cytokines and proteins which were produced by macrophages and other cells, plays a critical role in regulating of ABCA1 expression. But, in this area, the study in human subjects, especially subsequent physical activity has not performed. The purpose of this study was to investigate the relationship between lymphocytic ABCA1 protein with IL-10 and TNF- $\alpha$  cytokines subsequent eight weeks interval combined exercise training (ICET) among overweight and obese boy adolescents.

**Materials and Methods:** In this semi-experimental study, 28 students (16.93 $\pm$ 1.89 yr, 88.07 $\pm$ 9.98 kg and 28.35 $\pm$ 2.55 kg/m<sup>2</sup>) were randomly selected and assigned into training (n=13) and control (n=15) groups. Exercise protocol was ICET (8WK, 4 d/wk, 70 min/d). Cell hemolysis and sensitive Elisa method was used for evaluating ABCA1 protein T-student tests and Pearson correlation were used to analyze the data.

**Results:** The survey changes of post to pre-test of ABCA1, IL-10 and TNF- $\alpha$  showed that there was a positive significant correlation between lymphocytic ABCA1 protein with IL-10 (r=0.43, p=0.032) and a negative significant correlation with TNF- $\alpha$  (r=-0.53, p=0.012) (p<0.01) after eight weeks training. Also, after exercise, ABCA1 level was significantly increased but the levels of increased IL10 and decreased TNF- $\alpha$  were not significant.

**Conclusion:** Due to the increased lymphocytic ABCA1 protein concentration and the correlation between variables following training, the results prove that TNF- $\alpha$  and IL-10 may have negative and positive regulatory effects on lymphocytic ABCA1 protein expression, respectively.

**Keywords:** ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1), IL10, TNF- $\alpha$ , Interval combined endurance training, overweight and obese boy adolescents

\*Corresponding Author:

Address: Department of Physical Education, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

Email: b.ghorbanian@azaruniv.ac.ir

## رابطه بین پروتئین ABCA1 لنفوسیتی با سایتوکاین های TNF- $\alpha$ و IL10 متعاقب یک دوره تمرین استقامتی تناوبی ترکیبی در نوجوانان پسر دارای اضافه وزن و چاق

بهلول قربانیان\*

۱- استادیار، گروه تربیت بدنی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، آذربایجان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۵/۱/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۵/۲/۲۹

### چکیده

**زمینه و هدف:** مطالعه روی موش‌ها نشان داده که برخی سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های تولید شده به وسیله ماکروفاژها و سلول‌های دیگر در تنظیم بیان پروتئین ABCA1 نقش دارند، اما در این زمینه، مطالعه‌ای روی آزمودنی‌های انسانی به ویژه متعاقب فعالیت بدنی انجام نگرفته است. هدف مطالعه حاضر بررسی ارتباط بین پروتئین ABCA1 لنفوسیتی با سایتوکاین‌های TNF- $\alpha$  و IL-10 متعاقب هشت هفته تمرین استقامتی تناوبی ترکیبی در نوجوانان پسر دارای اضافه وزن و چاق بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه نیمه تجربی، ۲۸ دانش آموز (۱۶/۹۳±۱/۸۹ سال، ۸۸/۰۷±۹/۹۸ کیلوگرم، ۲۸/۳۵±۲/۵۵ کیلوگرم بر مترمربع) به صورت تصادفی انتخاب و در گروه‌های کنترل (۱۵ نفر) و تمرین (۱۳ نفر) قرار گرفتند. پروتکل تمرین شامل تمرین استقامتی تناوبی ترکیبی (هشت هفته/ چهارروز/ هفتاد دقیقه هر جلسه) بود. سنجش پروتئین ABCA1 به وسیله همولیز سلولی و روش الایزای حساس انجام شد. داده‌ها با آزمون آماری تی و ضریب هم‌بستگی پیرسون تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** تغییرات پس از تمرین نسبت به پیش از تمرین نشان داد که متعاقب هشت هفته تمرین، پروتئین ABCA1 با IL-10 هم‌بستگی مثبت و معنی‌دار (p=۰/۰۳۲؛ r=۰/۴۳) و با TNF- $\alpha$  هم‌بستگی منفی و معنی‌دار (p=۰/۰۱۲؛ r=-۰/۵۳) دارد. همچنین تمرین باعث افزایش معنی‌دار پروتئین ABCA1 شده ولی افزایش IL-10 و کاهش TNF- $\alpha$  معنی‌دار نبود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به افزایش غلظت پروتئین ABCA1 لنفوسیتی و هم‌بستگی بین متغیرها متعاقب تمرین، نتایج به دست آمده ثابت می‌کند که احتمالاً TNF- $\alpha$  اثر تنظیمی منفی و IL-10 اثر تنظیمی مثبت بر پروتئین ABCA1 لنفوسیتی دارد.

**واژگان کلیدی:** ABCA1، IL10، TNF- $\alpha$ ، تمرین استقامتی تناوبی ترکیبی، نوجوانان پسر دارای اضافه وزن و چاق

\*نویسنده مسئول: ایران، آذربایجان، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، گروه تربیت بدنی

Email: b.ghorbanian@azaruniv.ac.ir

## مقدمه

شیوع اضافه وزن و در پی آن چاقی در کودکان و نوجوانان مشکلات سلامتی و بهداشتی گوناگون را در پی خواهد داشت (۱). افزایش شیوع بیماری های قلبی-عروقی (۱، ۲)، دیس لیپدمی و دیابت نوع ۲ از جمله این مشکلات هستند (۱، ۲). آترواسکلروز بیماری التهابی مزمنی است که عوامل التهابی مولکولی و سلولی متعددی در شکل گیری آن دخیل می باشند (۲). بسیاری از عوامل تنظیم کننده التهاب از جمله سایتوکاین ها و پروتئین های تولید شده به وسیله ماکروفاژها، نقش اساسی در پیشرفت و توسعه این بیماری دارند (۳). پروتئین ناقل جعبه ای وابسته به آدنوزین تری فسفات (ABCA1) به عنوان عضوی از خانواده ناقل های غشایی (ABC) که از طریق فرآیند انتقال معکوس کلسترول منجر به تشکیل لیپوپروتئین پرچگال می گردد، نقش محوری در پیش گیری از آترواسکلروز دارد (۴، ۵). یافته های مطالعات اخیر حاکی از آن است که التهاب به همراه دیگر عوامل آتروژنیک نقش بارزی در تنظیم بیان ABCA1 دارد. ارتباط مولکولی بین التهاب با ABCA1 و انتقال معکوس کلسترول چندان شناخته نشده است، اما شواهد نشان می دهد که تغییرات ABCA1 در شرایط التهاب ناشی از ترشح پروتئین ها و سایتوکاین های التهابی و ضد التهابی می باشد؛ به طوری که براساس مطالعات اخیر سایتوکاین های پیش التهابی مثل انترفرون گاما و اینترلوکین بتا ۱ باعث مهار بیان ABCA1 می شوند، در حالی که سایتوکاین ها و آدیوکاین های ضد التهابی نظیر اینترلوکین ۱۰، فاکتور رشد انتقال دهنده بتا ۱ و آدیپونکتین باعث تنظیم افزایشی بیان ABCA1 می شوند (۵، ۶).

TNF- $\alpha$  که از مهم ترین سایتوکاین های پیش التهابی است و در پلاک های انسان و جوندگان فعال می باشد، نقش متفاوت و بعضاً وابسته به دوز را در گونه های سلولی مختلف در تنظیم بیان ABCA1 دارد. وانگ و

همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که TNF- $\alpha$  در سلول های THP-1 ماکروفاژی مشتق شده از فوم سل ها از طریق یک مسیر وابسته به NF- $\kappa$ B است که باعث کاهش بیان ABCA1 می شود (۷). هم چنین جفری فیلد و همکاران (۸) نشان دادند که TNF- $\alpha$  باعث کاهش بیان ABCA1 در سلول های Caco-2 روده ای انسان می شود. از طرفی شوی پینگ و همکاران (۹) در مطالعه روی سلول های ادیپوسیت در خرگوش نشان دادند که بیان ABCA1 و خروج کلسترول از سلول وابسته به دوز TNF- $\alpha$  است. آن ها با تزریق دوزهای پنج و ده نانوگرم در میلی لیتر TNF- $\alpha$  در سلول های آدیپوسیت، نشان دادند که بیان ABCA1 افزایش می یابد، ولی در دوز بیست نانوگرم در میلی لیتر کاهش می یابد. هم چنین بیان RNA ای PPAR $\gamma$  و گیرنده ایکس کبدی آلفا با دوز ده نانوگرم در میلی لیتر TNF- $\alpha$ ، به طور معنی داری افزایش داشته و در دوز بیست نانوگرم در میلی لیتر میزان بیان آن ها کاهش داشته است. آن ها نتیجه گرفتند که بین TNF- $\alpha$  با ABCA1 و خروج کلسترول ارتباط وجود دارد و یکی از مسیرهای مهم در این ارتباط مسیر PPAR $\gamma$  - ABCA1 - LXR- $\alpha$  می باشد (۱۰).

بر خلاف TNF- $\alpha$ ، IL-10 که برای اولین بار به وسیله موسمان و همکاران با نام فاکتور بازدارنده سنتز سایتوکاین کشف شد به عنوان یک سایتوکاین ضد التهابی، اثر بازدارنده در التهاب سیستمیک و بروز بیماری های مرتبط با چاقی دارد (۱۱). نتایج اغلب مطالعات نشان از نقش مثبت IL-10 روی بیان ABCA1 دارند. برای مثال روییک و همکاران (۶) و هان و همکاران (۱۰) نشان دادند که IL-10، باعث افزایش مصرف کلسترول در لیپوپروتئین های تغییر شکل یافته در ماکروفاژها شده و بیان ABCA1 را افزایش می دهد. می و همکاران (۱۱) نیز نشان دادند که IL-10 از طریق کاهش تجمع کلسترول در ماکروفاژهای THP-1 مشتق شده از فوم سل ها، باعث تنظیم مثبت ABCA1 و

کاهش TNF- $\alpha$  که در تنظیم منفی ABCA1 نقش دارد، می‌شود. اثر تمرین و فعالیت بدنی بر مقادیر پلاسمایی TNF- $\alpha$  و IL-10 در چندین مطالعه بررسی شده است، اما اثر تمرین بر ABCA1 و ارتباطی که بین ABCA1 با TNF- $\alpha$  و IL-10 وجود دارد، در نمونه‌های انسانی بررسی نشده است. مطالعات نشان می‌دهد که عدم فعالیت بدنی در بین کودکان و نوجوانان و شیوع چاقی زودرس احتمال بروز بیماری‌های مرتبط با چاقی به ویژه آترواسکلروز را در بزرگسالی افزایش می‌دهد و از آن جایی که پروتئین ABCA1 و سایتوکاین‌ها نقش اساسی در جلوگیری و یا پیشرفت آترواسکلروز دارند، از این رو در این مطالعه محقق و همکاران درصدد هستند که ضمن بررسی تغییرات بیان پروتئین ABCA1 لنفوسیتی و غلظت پلاسمایی سایتوکاین‌های TNF- $\alpha$  و IL10، همبستگی بین این پروتئین را با سایتوکاین‌های مذکور در شرایط پایه و بعد از تمرین استقامتی تناوبی در نوجوانان دارای اضافه وزن و چاق بررسی نمایند. وجود تحقیقات اندک در زمینه موضوع و انجام این تحقیق برای اولین بار روی آزمودنی‌های کم سن و سال با شرایط بدنی ویژه و استفاده از پروتکل تمرینی طناب زنی که ضمن ایجاد اثرات و سازگاری‌های مورد نظر با مزایایی چون سادگی اجرا، کم هزینه بودن و تناوبی بودن اجرا همراه می‌باشد از جمله تفاوت مهم این پژوهش محسوب می‌شوند.

## مواد و روش‌ها

در این پژوهش نیمه تجربی، ۲۸ دانش آموز سالم با میانگین سنی  $17/1 \pm 1/08$  سال، وزن  $89/91 \pm 9/98$  و شاخص توده بدنی  $28/32 \pm 2/55$  کیلوگرم بر متر مربع از بین دانش آموزان دبیرستان‌های شهرستان تکاب که با توجه به اطلاعات مربوط به پرسش‌نامه محقق ساخته در شش ماه گذشته سابقه شرکت در تمرین منظم غیر از فعالیت‌های

ورزشی مدرسه را نداشته و نیز در این مدت تغییرات وزنی بیش از دو کیلوگرم نداشتند و عاری از مواردی چون مصرف سیگار، مصرف داروهای هورمونی و ابتلا به بیماری‌های قلبی، تنفسی، کلیوی و متابولیکی و غیره بودند، بر اساس معیار استاندارد چاقی و اضافه وزن ایران (۲۰۱۱) (۱۲) انتخاب شدند. از میان دانش آموزان دارای اضافه وزن (شاخص توده بدنی  $24/76$  تا  $28/22$ ) و چاق (شاخص توده بدنی بیش از  $28/22$ )، ۳۰ نفر به طور تصادفی ساده انتخاب شدند و به صورت تصادفی در دو گروه کنترل (۱۵ نفر) و تمرین (۱۵ نفر) قرار گرفتند. دو نفر از آزمودنی‌های گروه تجربی به دلیل عدم رعایت شرایط پژوهش کنار گذاشته شدند و تجزیه و تحلیل نهایی گروه تجربی بر روی ۱۳ نفر صورت گرفت. برخی شاخص‌های آنتروپومتریک آزمودنی‌ها به صورت ذیل اندازه‌گیری شدند: قد و وزن به ترتیب با استفاده از قدسنج و ترازوی استاندارد و با دقت  $0/1$  سانتی‌متر و  $0/1$  کیلوگرم، شاخص توده بدن با استفاده از فرمول وزن بدن تقسیم بر مجذور قد به متر و درصد چربی بدن از طریق کالیپر (یا گامی، ساخت کشور ژاپن، با دقت  $0/2$  میلی‌متر) و با استفاده از معادله سه نقطه‌ای جکسون پولاک (۱۳). همچنین، حداکثر اکسیژن مصرفی آزمودنی‌ها به وسیله آزمون یک مایل راه رفتن (آزمون راکپورت) و فرمول مربوطه ارزیابی شد (۱۴).

پروتکل تمرین که برای گروه تمرین در نظر گرفته شد شامل هشت هفته (چهار جلسه در هفته و هر جلسه هفتاد دقیقه) تمرین استقامتی تناوبی فزاینده طناب زنی همراه با تمرینات بسکتبال بود. در گروه تجربی، آزمودنی‌ها پس از اتمام تمرین استقامتی تناوبی فزاینده طناب زنی (سی دقیقه)، تمرینات بسکتبال (چهل دقیقه) را انجام دادند. جدول ۱ پروتکل تمرینی ترکیبی را به صورت کامل و با جزئیات ارائه می‌دهد (۱).

جدول ۱. پروتکل ورزشی ترکیبی (طناب زنی و بسکتبال)

هفته	گرم کردن (۱۰ دقیقه)	پروتکل استقامتی تناوبی فزاینده طناب زنی (۳۰ دقیقه)	تمرین تناوبی بسکتبال (۴۰ دقیقه)	سرد کردن (۵ دقیقه)
	شدت فعالیت (پرش - استراحت)	فعالیت فزاینده - استراحت		
۱	۶۰	۱ دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس، دریل، شوت، بازی	دویدن آرام و حرکات کششی
۲	۶۰	۱/۵ دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس، دریل، شوت، بازی	
۳	۶۰	۲ دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس، دریل، شوت، بازی	
۴	۷۰	۲/۵ دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس، دریل، شوت، بازی	
۵	۸۰	۳ دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس، دریل، شوت، بازی	
۶	۹۰	۳/۵ دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس، دریل، شوت، بازی	
۷	۹۰	۴ دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس، دریل، شوت، بازی	
۸	۹۰	۴ دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس، دریل، شوت، بازی	

(کوکتل آنتی پروتئازی پروبلاک ساخت کمپانی کولد بیو آمریکا) روی یخ صورت گرفت. سپس محلول رویی هموژنات پس از سانتریفوژ در دور ۱۲ هزار به مدت ۱۵ دقیقه، در دمای +۴ درجه به کمک سانتریفوژ یخچال دار (شرکت هتیش، آلمان) جداسازی شد و بعد میزان پروتئین ABCA1 از طریق کیت الایزای شرکت کاسابوی چین اندازه گیری شد (دارای حساسیت ۰/۰۵۷ نانوگرم بر میلی لیتر در دامنه ۰/۱۵۶ تا ۱۰ نانوگرم بر میلی لیتر و ضریب تغییرات درون پردازشی کوچکتر از ۱۰ درصد و برون پردازشی کوچکتر از ۱۲ درصد). در کیت مذکور، از روش بسیار حساس بیوتین استریتوآویدین بهره گرفته شده بود. روش اندازه گیری بر اساس دستورالعمل کیت اجرا شد.

غلظت پلاسمایی IL-10 با استفاده از روش الایزای ساندریجی به وسیله کیت الایزا ساخت شرکت کوما بیوتک کشور کره (دارای حساسیت ۵ پیکوگرم بر میلی لیتر در دامنه ۳۱/۲ تا ۲۰۰۰ پیکوگرم بر میلی لیتر و ضریب

مقدار ۱۰ میلی لیتر خون از ورید قدامی بازو بعد از ناشتایی کامل شبانه (ده تا دوازده ساعته) در قبل و بعد از برنامه تمرینی گرفته شد. خون گیری پس از آزمون آزمودنی های گروه تمرین، سه روز پس از آخرین جلسه تمرینی به عمل آمد. این مدت زمان برای اطمینان از عدم تاثیر گذاری کوتاه مدت فعالیت ورزشی بود. نمونه های گرفته شده با دور ۳ هزار در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شد. سپس مقدار ۷ سی سی از آن به منظور جداسازی سرم و مقدار ۳ سی سی دیگر به منظور جداسازی لنفوسیت ها و استخراج پروتئین ABCA1، جهت نگهداری در دمای -۸۰ درجه سانتی گراد به آزمایشگاه انتقال داده شد.

جهت اندازه گیری پروتئین ABCA1 از همولیز سلولی و روش الایزای حساس استفاده شد (۱۵). به این ترتیب که تهیه لیز سلولی به کمک بافر لیز کننده (بافر تریس ۵۰ میلی مولار با اسیدیته ۷/۴ حاوی ۵ میلی مولار EDTA و ۱ درصد تریتون ایکس ۱۰۰) حاوی مخلوط آنتی پروتئازها

تغییرات درون پردازشی ۲/۰-۴/۲ درصد و برون پردازشی ۳/۳-۶/۴ درصد) و TNF- $\alpha$  با استفاده از همان روش به وسیله کیت الیزا (دارای حساسیت ۵ پیکوگرم بر میلی لیتر در دامنه ۳۱/۲ تا ۲۰۰۰ پیکوگرم بر میلی لیتر و ضریب تغییرات درون پردازشی ۲/۷-۵/۲ درصد و برون پردازشی ۴/۹-۹/۵ درصد) اندازه گیری شد. برای اندازه گیری لیپوپروتئین کم چگال و لیپوپروتئین پرچگال از روش رنگ سنجی آنزیمی و کیت ویژه ساخت شرکت رندوکس انگلستان و برای اندازه گیری تری گلیسرید و کلسترول پلاسما از روش نورسنجی آنزیمی و کیت های ویژه ساخت شرکت پارس آزمون استفاده شد.

### تحلیل آماری

پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف به منظور بررسی تفاوت سطوح متغیرها در قبل و بعد از تمرین در بین دو گروه، از آزمون آماری تی تست مستقل و برای بررسی همبستگی بین متغیرها از آزمون آماری همبستگی پیرسون استفاده شد و سطح معنی داری برابر با  $p < 0.01$  در نظر گرفته شد. تحلیل داده ها به وسیله نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام گرفت.

### یافته ها

یافته های مربوط به آزمودنی ها نشان داد که در شرایط پایه تفاوت میانگین های تمامی متغیرهای اندازه گیری

شده بین دو گروه کنترل و تمرین معنی دار نبوده که این مسئله نشان دهنده همگن بودن دو گروه است. در حالی که بررسی داده های مربوط به آزمودنی ها بعد از تمرین نشان داد که مقادیر مربوط به پروتئین ABCA1 لنفوسیتی ( $p = 0.001$ ) و حداکثر اکسیژن مصرفی ( $p = 0.000$ ) افزایش معنی دار داشته و غلظت پلاسمایی IL-10 ( $p = 0.053$ ) و لیپوپروتئین پرچگال از افزایش غیر معنی داری ( $p = 0.073$ ) برخوردار بوده اند. از طرفی مقادیر پلاسمایی تری گلیسرید ( $p = 0.010$ )، درصد چربی بدن ( $p = 0.015$ )، شاخص توده بدنی ( $p = 0.042$ ) و اندازه دور کمر ( $p = 0.047$ ) کاهش معنی داری داشتند ( $p < 0.05$ )، اما کاهش TNF- $\alpha$  ( $p = 0.032$ )، لیپوپروتئین کم چگال ( $p = 0.021$ ) و کلسترول تام ( $p = 0.061$ ) معنی دار نبود ( $p > 0.05$ ). نتایج آزمون تی همبسته نیز نشان داد که در گروه تمرین تغییرات اغلب متغیرها در اثر تمرین معنی دار بود ( $p < 0.05$ ) (جدول ۲). هم چنین یافته ها نشان داد در شرایط پایه، همبستگی معنی داری بین بیان پروتئین ABCA1 لنفوسیتی با هیچ یک از متغیرها وجود ندارد، اما بعد از تمرین بین ABCA1 با IL-10 ( $r = 0.43$ ;  $p = 0.032$ ) و لیپوپروتئین پرچگال ( $r = 0.51$ ;  $p = 0.017$ ) همبستگی مثبت و معنی دار و با TNF- $\alpha$  ( $r = -0.53$ ;  $p = 0.012$ )، تری گلیسرید ( $r = -0.55$ ;  $p = 0.03$ ) و اندازه دور کمر ( $r = 0.53$ ;  $p = 0.013$ ) همبستگی منفی و معنی دار وجود داشت ( $p < 0.01$ ) (جدول ۳).

جدول ۲. مقایسه متغیرهای بررسی شده، قبل و بعد از مداخله در گروه های مورد مطالعه

متغیرها	گروه شاهد (۱۵ نفر)		گروه تجربی (۱۳ نفر)	
	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون
سن (سال)	۱۶/۸۶±۹/۵۱	۱۶/۸۶±۹/۵۱	۱۷/۰۰±۲/۲۱	۱۷/۰۰±۲/۲۱
قد (سانتی متر)	۱۷۳/۸۱±۹/۵۱	۱۷۳/۸۱±۹/۵۱	۱۷۶/۱۸±۶/۵	۱۷۶/۱۸±۶/۵
وزن (کیلوگرم)	۹۰/۰۰±۱۱/۲۸	۹۰/۲۳±۱۱/۱۷	۸۴/۰۰±۱۱/۸۷†	۸۴/۰۰±۱۱/۸۷†
در صد چربی بدن	۳۰/۴۶±۲/۲۹	۳۰/۳۰±۲/۱۲	۳۲/۲۸±۲/۵۳†	۳۲/۲۸±۲/۵۳†
شاخص توده بدن	۲۹/۱۸±۲/۴۸	۲۹/۱۴±۲/۴۱	۲۶/۲۶±۲/۵۸†	۲۶/۲۶±۲/۵۸†
(کیلوگرم بر متر مربع)	۳۴/۵۶±۳/۲۹	۳۴/۱۷±۳/۱۱	۳۹/۷±۷/۵۳†	۳۹/۷±۷/۵۳†
VO <sub>2</sub> max	۹۸/۶۴±۶/۶۲	۹۸/۶۴±۶/۶۲	۹۴/۵۷±۷/۶۶†	۹۴/۵۷±۷/۶۶†
(میلی لیتر / کیلوگرم / دقیقه)	۵/۷۴±۱/۳۸	۶/۶۷±۲/۶	۵/۱۲±۲/۴۱	۵/۱۲±۲/۴۱
دور کمر	۴۳/۷۱±۵/۱۲	۴۲/۶۶±۳/۵۳	۴۶/۰۶±۶/۵۳	۴۶/۰۶±۶/۵۳
(سانتی متر)	۱۲۸/۶۰±۲۸/۸۵	۱۳۲/۲±۳۲/۷۹	۱۰۷/۰۸±۲۴/۲۲	۱۰۷/۰۸±۲۴/۲۲
ABCA1 (پیکوگرم بر میلیگرم پلاسما)	۲۰۳/۴±۱۲/۰۱	۲۲۳/۹۳±۸۸/۸۳	۹۴/۵۷±۷/۵۳	۹۴/۵۷±۷/۵۳
میلیگرم پروتئین پلاسما)	۲۷/۶۶±۶/۲۷	۲۶/۲۰±۶/۳	۳۰/۹۳±۹/۱۱	۳۰/۹۳±۹/۱۱
HDL-c	۱۰۰/۱۷±۴۵/۵	۹۸±۴۰/۷	۷۷/۰۶±۳۶/۱۲	۷۷/۰۶±۳۶/۱۲
(میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۹۴/۶۱±۳۰/۲۶	۱۹۴/۵±۲۹/۲۱	۱۹۴/۶۱±۳۰/۲۶	۱۹۴/۶۱±۳۰/۲۶
LDL-c	۲۰۳/۰۷±۴۲/۱۲	۲۰۹/۸±۳۸/۲۵	۱۹۴/۵±۲۹/۲۱	۱۹۴/۵±۲۹/۲۱
(میلی گرم بر دسی لیتر)	۲۰۳/۴±۱۲/۰۱	۲۲۳/۹۳±۸۸/۸۳	۹۴/۵۷±۷/۵۳	۹۴/۵۷±۷/۵۳
کلسترول	۲۷/۶۶±۶/۲۷	۲۶/۲۰±۶/۳	۳۰/۹۳±۹/۱۱	۳۰/۹۳±۹/۱۱
(میلی گرم بر دسی لیتر)	۲۰۳/۴±۱۲/۰۱	۲۲۳/۹۳±۸۸/۸۳	۹۴/۵۷±۷/۵۳	۹۴/۵۷±۷/۵۳
تری گلسیرید	۱۰۰/۱۷±۴۵/۵	۹۸±۴۰/۷	۷۷/۰۶±۳۶/۱۲	۷۷/۰۶±۳۶/۱۲
(میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۹۴/۶۱±۳۰/۲۶	۱۹۴/۵±۲۹/۲۱	۱۹۴/۶۱±۳۰/۲۶	۱۹۴/۶۱±۳۰/۲۶
TNF-α	۱۰۰/۱۷±۴۵/۵	۹۸±۴۰/۷	۷۷/۰۶±۳۶/۱۲	۷۷/۰۶±۳۶/۱۲
(پیکوگرم بر میلی لیتر)	۱۰۰/۱۷±۴۵/۵	۹۸±۴۰/۷	۷۷/۰۶±۳۶/۱۲	۷۷/۰۶±۳۶/۱۲
IL-10	۱۰۰/۱۷±۴۵/۵	۹۸±۴۰/۷	۷۷/۰۶±۳۶/۱۲	۷۷/۰۶±۳۶/۱۲
(پیکوگرم بر میلی لیتر)	۱۰۰/۱۷±۴۵/۵	۹۸±۴۰/۷	۷۷/۰۶±۳۶/۱۲	۷۷/۰۶±۳۶/۱۲

داده ها به صورت میانگین و انحراف معیار؛ (p<۰/۰۵) پس آزمون نسبت به پیش آزمون در هر گروه؛ (p<۰/۰۵) پس آزمون گروه تمرین نسبت به پس آزمون گروه کنترل

جدول ۳. همبستگی بین ABCA1 با IL-10، TNF-α و دیگر متغیرها متعاقب هشت هفته تمرین استقامتی تناوبی

متغیر	ABCA1		IL-10		TNF-α	
	p	r	p	r	p	r
ABCA1 (پیکوگرم بر میلی گرم پروتئین پلاسما)	-	-	۰/۳۳†	۰/۴۳	۰/۱۲†	-۰/۵۳
IL-10 (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۰/۳۳†	۰/۴۳	-	-	۰/۴۱†	-۰/۳۸
TNF-α (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۰/۱۲†	-۰/۵۳	۰/۴۱†	-۰/۳۸	-	-
HDL-c (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۱۷†	۰/۵۱	۰/۱۸۷	۰/۱۹۲	۰/۱۱۷	-۰/۲۴۳
LDL-c (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۲۵۴	-۰/۲۱۲	۰/۱۶۱†	-۰/۵۸۲	۰/۱۱۶	-۰/۳۷
TC (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۳۹۶	-۰/۱۶۵	۰/۳۸	-۰/۰۹۱	۰/۱۷	-۰/۲۸۷
TG (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۰۳†	-۰/۵۵	۰/۲۱۲	-۰/۲۳۲	۰/۲۷	-۰/۲۳
در صد چربی بدن	۰/۱۹	۰/۲۳	۰/۱۶	۰/۳۳	۰/۵۵	۰/۰۱۸
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	۰/۱۹	۰/۲۹۱	۰/۲۳۳†	۰/۵۴	۰/۴۸	۰/۰۷
دور کمر (سانتی متر)	-۰/۰۱۳†	۰/۵۳	۰/۰۷†	۰/۶۹	۰/۲۵	۰/۱۷
VO <sub>2</sub> max (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)	۰/۴۰	۰/۰۱۱	۰/۳۹	۰/۰۸	۰/۱۴	۰/۳۷

† همبستگی معنی دار (p<۰/۰۱)

معنی دار (p=۰/۰۳۲؛ r=۰/۴۳) و با TNF-α همبستگی منفی

و معنی دار (p=۰/۰۱۲؛ r=-۰/۵۳) وجود دارد، هم چنین

تمرین باعث افزایش معنی دار ABCA1 (p=۰/۰۰۱) شد،

### بحث

یافته های این مطالعه نشان داد که بین بیان پروتئین

ABCA1 لنفوسیتی با IL-10 همبستگی مثبت و

ولی تغییرات  $TNF-\alpha$  ( $p=0/32$ ) و  $IL-10$  ( $p=0/53$ ) معنی دار نبود.

در این مطالعه، افزایش پروتئین ABCA1 با نتایج همه مطالعات انسانی که توسط محققان دیگر مانند بوتچر و همکاران (۱۶)، هانگ و همکاران (۱۷)، قنبری نیکی و همکاران (۱۸) و رشیدلمیر و همکاران (۱۹) روی آزمودنی‌هایی با شرایط سنی و فیزیکی متفاوت صورت گرفته همخوانی دارد. هم‌چنین عدم تغییرات معنی‌دار  $TNF-\alpha$  و  $IL-10$  در اثر تمرین با برخی مطالعات هم‌سو (۲۰، ۹)، ولی با برخی دیگر در تناقض می‌باشد (۲۱، ۲۲).

سازوکارهایی که بتوانند اثر فعالیت ورزشی استقامتی تناوبی را روی بیان ABCA1 لنفوسیتی توجیه کنند به خوبی شناخته نشده‌اند. احتمال داده می‌شود که یکی از سازوکارهای مطرح در این خصوص مربوط به گیرنده‌های هسته‌ای PPAR، گیرنده X کبدی و گیرنده X رتینوئید باشد. گیرنده‌های PPAR که در تنظیم بیان ژن‌های کنترل‌کننده سوخت و ساز چربی و قند نقش دارند، به صورت سه ایزوفرم  $\gamma$ ،  $\delta/\beta$  و  $\alpha$  و به طور گسترده در اغلب بافت‌ها به ویژه قلب، عضله، کلیه‌ها، کبد، مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای دیواره عروق وجود دارند (۱۸، ۲۳)، شواهد حاکی است که فعالیت بدنی باعث تنظیم مثبت بیان این گیرنده‌ها در سطح mRNA می‌شود (۲۴، ۲۵)، هر چند که احتمال می‌رود سازوکار تنظیم بیان ABCA1 در بافت‌های مختلف از جمله عضله و لوکوسیت متفاوت باشد (۲۶). از طرفی دیگر بوتچر و همکاران (۱۶) گزارش کردند که فعالیت بدنی کم شدت (پیاده روی ده هزار گام در هر جلسه با سه تکرار در هفته و به مدت هشت هفته) به تغییرات معنی‌دار در بیان ژن گیرنده X کبدی (به عنوان تنظیم‌کننده بیان ABCA1 در کبد) در لوکوسیت‌های انسان منجر می‌شود. سازوکار دیگر به تغییرات غلظت پلاسمایی و بافتی آدیپونکتین مربوط می‌باشد. نشان داده شده که افزایش آدیپونکتین اثر تنظیمی مثبت روی بیان پروتئین ABCA1 دارد (مقدار آدیپونکتین در این مطالعه اندازه‌گیری شده و مقدار آن افزایش یافته است، ولی در این مطالعه آورده نشده

است) (۱۷). هم‌چنین نشان داده شده که آدنوزین مونوفسفات حلقوی نیز می‌تواند سبب افزایش نسخه‌برداری ژنی ABCA1 شود (۲۷).

هم‌بستگی بین  $IL10$  با ABCA1 در این مطالعه متعاقب ۸ هفته تمرین تناوبی استقامتی، موید نقش ضدآتروژنیک  $IL-10$  از طریق تنظیم افزایشی بیان ABCA1 می‌باشد. نشان داده شده که  $IL-10$  به عنوان یک سایتوکاین ضد التهابی از طریق مسیر وابسته به  $PPAR\gamma$ ، باعث تنظیم مثبت ABCA1 می‌شود (۲۸). هم‌چنین اثبات شده که القای  $IL-10$  در فوم سل‌های غنی از چربی، از بیان مولکول‌های التهابی مثل  $TNF-\alpha$ ، مولکول چسبندگی درون سلولی ۱، ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ از طریق سرکوب آبشار مسیر  $NF-kB$  و به همان نسبت سرکوب آپوپتوز سلول که نقش مهم در شکل‌گیری هسته نکروز در طول پیشرفت آترواسکلروز دارد جلوگیری می‌کند. در واقع  $IL10$  ماشه شروع آبشار مسیر  $PPAR\gamma$  برای مصرف و خروج کلسترول از طریق تنظیم مثبت ABCA1 و گیرنده رفتگر  $CD36$  است (۲۹).

بنابراین یکی از مکانیسم‌هایی که از طریق آن  $IL-10$  باعث افزایش بیان ABCA1 می‌شود، اثر روی گیرنده‌های رفتگر می‌باشد. از آن جایی که فعالیت بدنی روی ترشح  $IL-10$  و نیز روی بیان گیرنده‌های رفتگر اثر افزایشی دارد، از این رو منجر به افزایش بیان ABCA1 می‌شود (۹).

یکی دیگر از مکانیسم‌های افزایش ABCA1 به وسیله  $IL-10$ ، از طریق اثر بازدارندگی  $IL-10$  بر ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی از جمله  $TNF-\alpha$  صورت می‌گیرد. در این ارتباط می و همکاران (۱۱) نشان دادند که  $IL-10$  باعث کاهش تجمع کلسترول در ماکروفاژهای THP-1 مشتق شده از فوم سل‌ها از طریق تنظیم مثبت ABCA1 و کاهش  $TNF-\alpha$  که در تنظیم منفی ABCA1 نقش دارد، می‌شود. این اثر تنظیمی  $IL-10$  از طریق مسیر وابسته به  $PPAR\gamma$  انجام می‌شود. بنابراین از آن جایی که در این مطالعه تمرین باعث افزایش  $IL-10$  و کاهش  $TNF-\alpha$



### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از آزمودنی‌های این تحقیق که در انجام این پژوهش نهایت همکاری را داشته‌اند تشکر و سپاس‌گزاری می‌شود.

### منابع

1. Kim ES, Im JA, Kim KC, Park JH, Suh SH, Kang ES, et al. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. *Obesity*. 2007; 15(12):3023-30.
2. Zhang X, Shu X, Gao Y, Yang G, Matthews C, Li Q, et al. Anthropometric predictors of coronary heart disease in Chinese women. *International Journal of Obesity*. 2004; 28(6): 734-40.
3. Yin K, Liao D-f, Tang C-k. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport. *Molecular medicine*. 2010; 16(9):438-49.
4. Davis NE. Atherosclerosis-an inflammatory process. *J Insur Med*. 2005; 37(1):72-5.
5. Khabazian BM, Ghanbari-Niaki A, reza Safarzadeh-Golpordesari A, Ebrahimi M, Rahbarizadeh F, Abednazari H. Endurance training enhances ABCA1 expression in rat small intestine. *European journal of applied physiology*. 2009; 107(3):351-8.
6. Rubic T, Lorenz RL. Downregulated CD36 and oxLDL uptake and stimulated ABCA1/G1 and cholesterol efflux as anti-atherosclerotic mechanisms of interleukin-10. *Cardiovascular research*. 2006; 69(2):527-35.
7. Wang YF, Yang XF, Cheng B, Mei CL, Li QX, Xiao H, et al. Protective effect of Astragalus polysaccharides on ATP binding cassette transporter A1 in THP-1 derived foam cells exposed to tumor necrosis factor-alpha. *Phytotherapy Research*. 2010; 24(3):393-8.
8. Field FJ, Watt K, Mathur SN. TNF- $\alpha$  decreases ABCA1 expression and attenuates HDL cholesterol efflux in the human intestinal cell line Caco-2. *Journal of lipid research*. 2010; 51(6): 1407-15.
9. Zhao S-p, Dong S-z. Effect of tumor necrosis factor  $\alpha$  on cholesterol efflux in adipocytes. *Clinica Chimica Acta*. 2008; 389(1):67-71.

شده است (هرچند در مقایسه بین گروهی معنی‌دار نبود)، احتمالاً بخشی از اثر افزایشی تمرین روی بیان ABCA1 ناشی از تغییرات این دو سایتوکاین می‌باشد.

از طرفی دیگر، در این مطالعه متعاقب هشت هفته تمرین تناوبی استقامتی، هم‌بستگی منفی بین ABCA1 با TNF- $\alpha$  به دست آمد. یافته‌ها در مورد ارتباط بین آن دو ضد و نقیض می‌باشد. یافته این مطالعه موافق با مطالعاتی است که اظهار می‌دارند TNF- $\alpha$  دارای نقش پیش‌آتروژنیک می‌باشد و این عمل را از طریق تنظیم منفی بیان ABCA1 به وسیله مسیرهای سیگنالینگ از جمله مسیر NF-kB انجام می‌دهد. به ویژه در سلول‌های اندوتلیال نشان داده شده که TNF- $\alpha$  باعث کاهش بیان ABCA1 و کاهش خروج کلسترول از سلول و در نتیجه باعث تشدید روند اسکلوئوتیک می‌شود (۷). در این ارتباط ژائو و همکاران (۹) نشان دادند که در سلول‌های HEPG2، سایتوکاین TNF- $\alpha$  به طور وابسته از طریق کاهش غلظت آپولیوپروتئین A1 و لستین آسپیل ترانسفراز باعث کاهش بیان ABCA1 می‌شود و این موضوع مغایر با یافته‌های مطالعاتی می‌باشد که اظهار می‌دارند TNF- $\alpha$  دارای نقش ضدآتروژنیک است، از جمله مغایرت با یافته‌های گریب جیانون و همکاران (۳۰) که نشان دادند TNF- $\alpha$  از طریق مسیر NF-kB باعث القای بیان ABCA1 در ماکروفاژها می‌شود. برای دستیابی به پاسخ مناسب در مورد نقش TNF- $\alpha$  نیاز به مطالعات بیشتری است.

### نتیجه‌گیری

با توجه به افزایش غلظت پروتئین ABCA1 لنفوسیتی (به عنوان دروازه بان فرآیند انتقال معکوس کلسترول) و هم‌بستگی بین متغیرها متعاقب تمرین، نتایج به دست آمده ثابت می‌کند که احتمالاً TNF- $\alpha$  اثر تنظیمی منفی و IL-10 اثر تنظیمی مثبت بر پروتئین ABCA1 لنفوسیتی در نوجوانان پسر دارای اضافه وزن و چاق دارد، هرچند که برای رسیدن به نتایج قطعی نیاز به مطالعات بیشتری است.

10. Han X, Kitamoto S, Lian Q, Boisvert WA. Interleukin-10 facilitates both cholesterol uptake and efflux in macrophages. *Journal of Biological Chemistry*. 2009; 284(47):32950-8.
11. Mei C-l, Chen Z-j, Liao Y-h, Wang Y-f, Peng H-y, Chen Y. Interleukin-10 inhibits the down-regulation of ATP binding cassette transporter A1 by tumour necrosis factor-alpha in THP-1 macrophage-derived foam cells. *Cell biology international*. 2007; 31(12):1456-61.
12. Mirmohammadi S, Hafezi R, Mehrparvar A, Rezaeian .B, Akbari H. Prevalence of Overweight and Obesity among Iranian School Children in Different Ethnicities. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2011; 21(4).515-20
13. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *British journal of nutrition*. 1978; 40(03):497-504.
14. Adams GM. *Exercise Physiology Laboratory Manual*. McGraw-Hill Publishers, New York. 2002.
15. Patel DC, Albrecht C, Pavitt D, Paul V, Poureyyon C, Newman SP, et al. Type 2 diabetes is associated with reduced ATP-binding cassette transporter A1 gene expression, protein and function. *PLoS ONE*. 2011; 6(7): e22142.
16. Butcher L, Thomas A, Backx K, Roberts A, Webb R, Morris K. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARF. *Med Sci Sports Exerc*. 2008; 40(7): 1263-70.
17. Hoang A, Tefft C, Duffy SJ, Formosa M, Henstridge DC, Kingwell BA, et al. ABCA1 expression in humans is associated with physical activity and alcohol consumption. *Atherosclerosis*. 2008; 197(1):197-203.
18. Ghanbari-Niaki A, Saghebjo M, Hedayati M. A single session of circuit-resistance exercise effects on human peripheral blood lymphocyte ABCA1 expression and plasma HDL-C level. *Regulatory peptides*. 2011; 166(1): 42-7.
19. Rashidlamir A, Ghanbari-Niaki A, Saadatnia A. The Effect of eight weeks of wrestling and wrestling technique based circuit training on lymphocyte ABCA1 gene expression and plasma apolipoprotein AI. *World J Sport Sci*. 2011; 2(2):144-50.
20. Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R, et al. Plasma tumour necrosis factor- $\alpha$  and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *European Heart Journal*. 2002; 23(5):376-83.
21. Hardardóttir I, Moser AH, Fuller J, Fielding C, Feingold K, Grünfeld C. Endotoxin and cytokines decrease serum levels and extra hepatic protein and mRNA levels of cholesteryl ester transfer protein in syrian hamsters. *Journal of Clinical Investigation*. 1996; 97(11):2585-6.
22. Ettinger WH, Miller LA, Smith TK, Parks JS. Effect of interleukin-1 alpha on lipoprotein lipids in cynomolgus monkeys: comparison to tumor necrosis factor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*. 1992; 1128(2-3):186-92.
23. Francis GA, Annicotte J-S, Auwerx J. PPAR- $\alpha$  effects on the heart and other vascular tissues. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003; 285(1):H1-H9.
24. Fatone C, Guescini M, Balducci S, Battistoni S, Settequattrini A, Pippi R, et al. Two weekly sessions of combined aerobic and resistance exercise are sufficient to provide beneficial effects in subjects with Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Journal of endocrinological investigation*. 2010; 33(7): 489-95.
25. Spangenburg EE, Brown DA, Johnson MS, Moore RL. Alterations in peroxisome proliferator-activated receptor mRNA expression in skeletal muscle after acute and repeated bouts of exercise. *Molecular and cellular biochemistry*. 2009; 332(1-2):225-31.
26. Singaraja RR, Van Eck M, Bissada N, Zimetti F, Collins HL, Hildebrand RB, et al. Both hepatic and extrahepatic ABCA1 have discrete and essential functions in the maintenance of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels in vivo. *Circulation*. 2006; 114(12):1301-9.
27. Abe-Dohmae S, Suzuki S, Wada Y, Aburatani H, Vance DE, Yokoyama S. Characterization of apolipoprotein-mediated HDL generation induced by cAMP in a murine macrophage cell line. *Biochemistry*. 2000; 39(36):11092-9.

28. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996; 271(5249):665-8.
29. Tian L, Luo N, Klein RL, Chung BH, Garvey WT, Fu Y. Adiponectin reduces lipid accumulation in macrophage foam cells. *Atherosclerosis*. 2009; 202(1):152-61.
30. Gerbod-Giannone M-C, Li Y, Holleboom A, Han S, Hsu L-C, Tabas I, et al. TNF $\alpha$  induces ABCA1 through NF- $\kappa$ B in macrophages and in phagocytes ingesting apoptotic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103(9):3112-7.