

محمد رسول الله





دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران  
رساله دکتری رشته زیست شناسی گرایش فیزیولوژی جانوری (Ph.D)

عنوان:

بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر پلاک آتروم و  
بیان ژن آدیپونکتین در موشهای نر **NMRI** تغذیه شده با رژیم پر کلسترول

اساتید راهنما:

دکتر پریچهره یغمایی

دکتر آزاده ابراهیم حبیبی

اساتید مشاور:

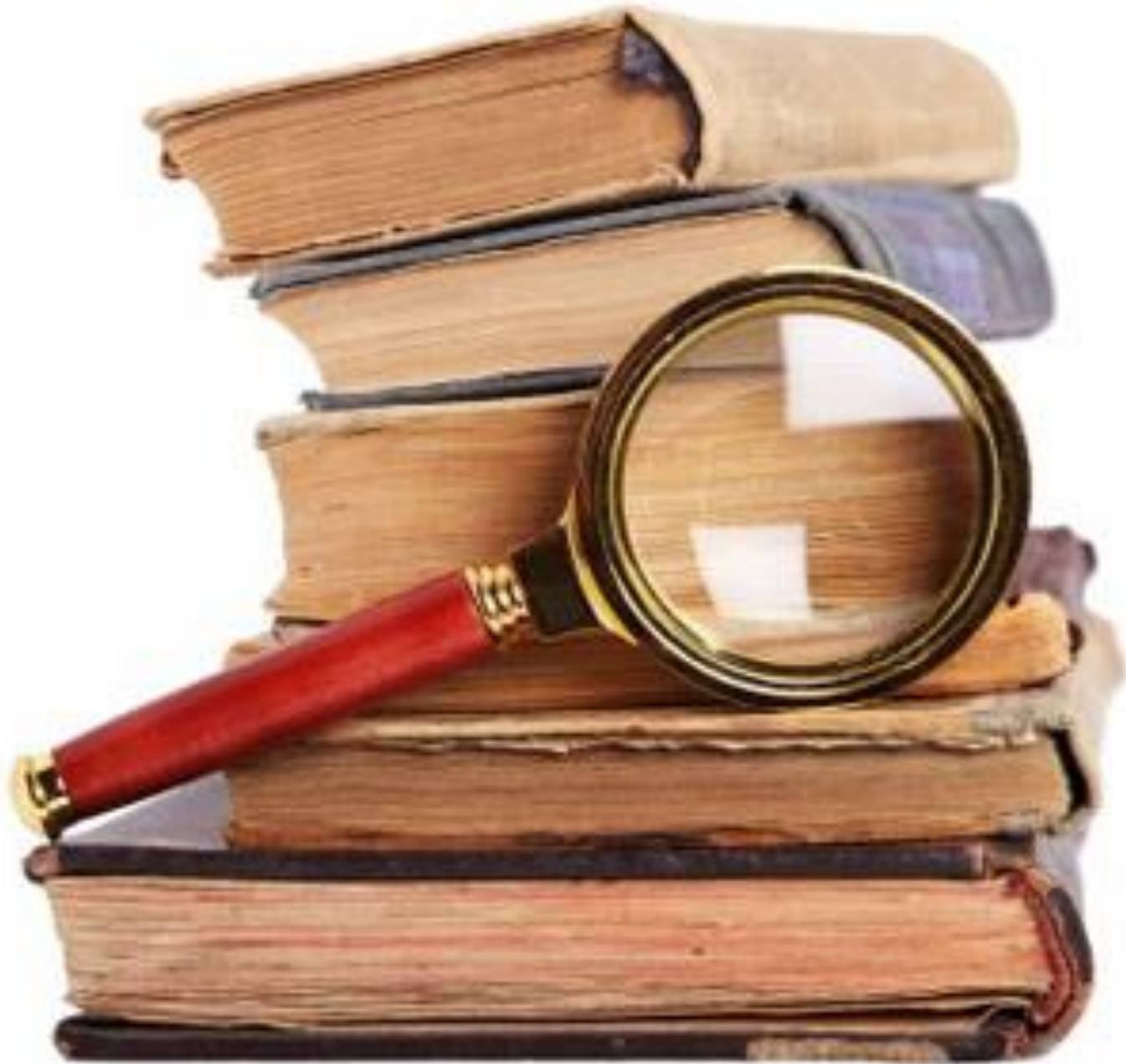
دکتر کاظم پریور

دکتر مجید صادقی زاده

نگارش:

لیلا کارخانه

بهار ۱۳۹۵



مروری  
بر  
مطالعات گذشته

# چاقی

این بیماری فنوتیپ پیچیده ناشی از تداخل فاکتورهای محیطی و ژنتیکی است

انباشتگی بیش از حد بافت چربی

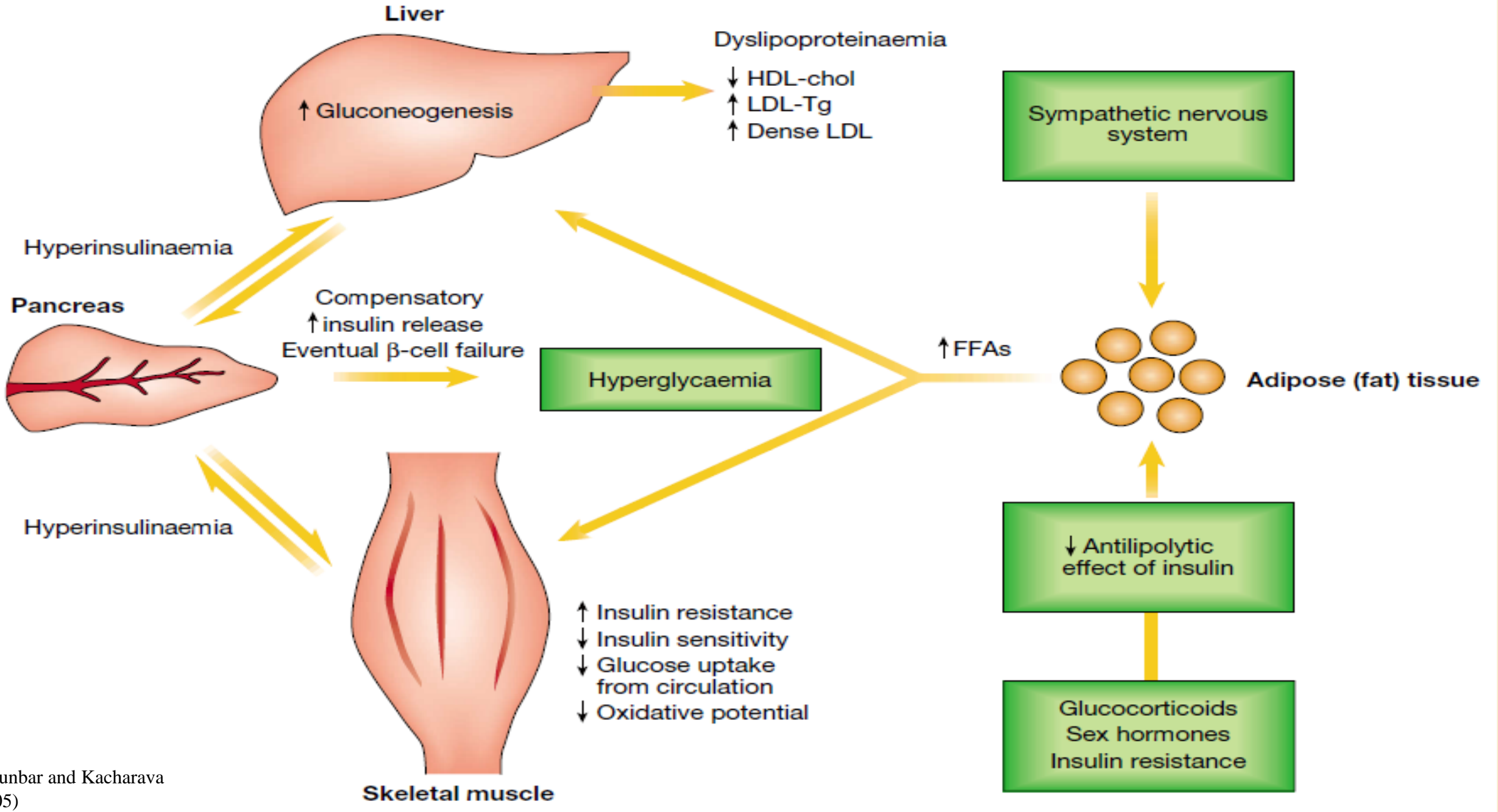
یکی از دلایل اصلی چاقی: خوردن غذاهایی با چربی بالاست.

اغلب غذاهای چرب قدرت سیرکنندگی کمی دارند ← تحریک اشتها شده

افزایش و ذخیره چربی در ناحیه شکمی

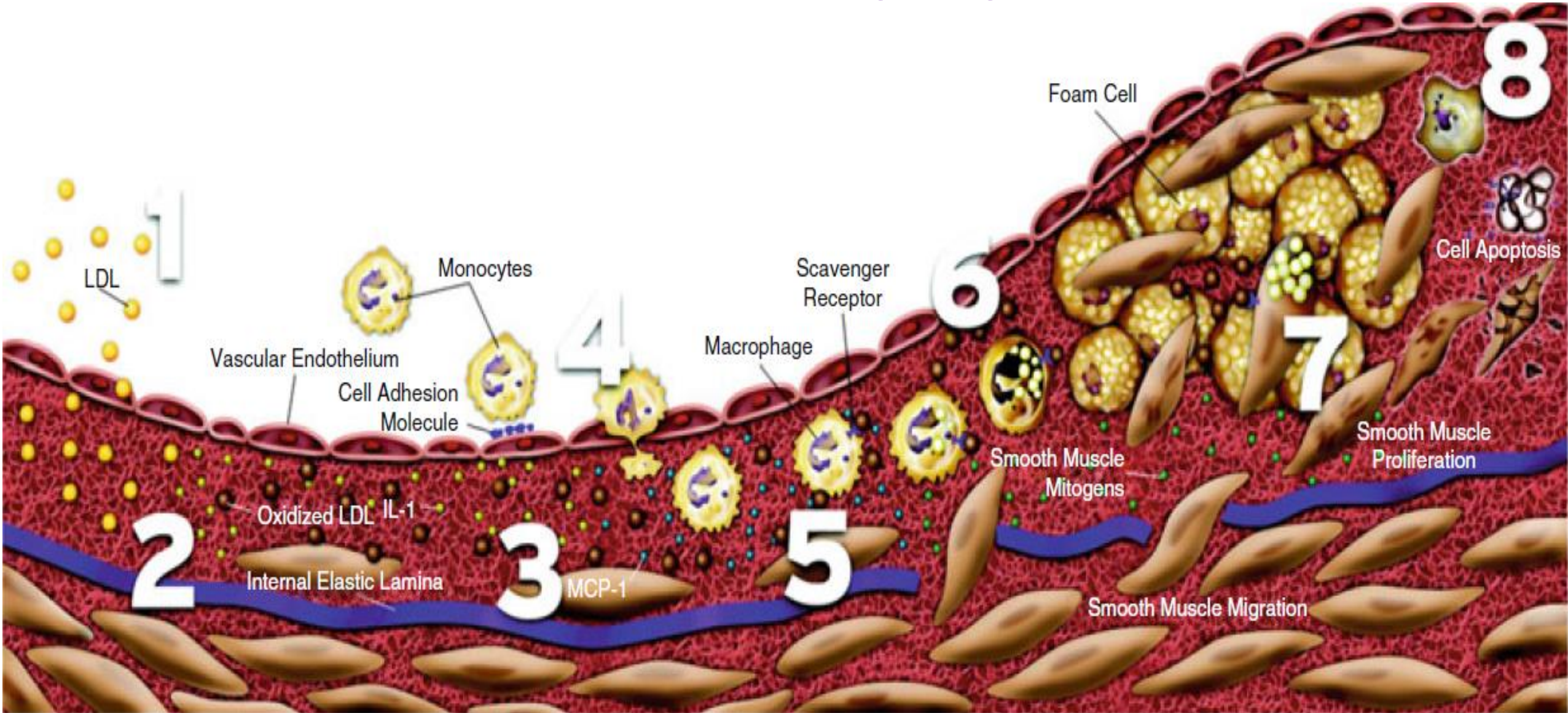
❖ این عارضه خطر ابتلا به بیماریهای گوناگون از قبیل:

✓ بیماریهای قلبی و عروقی، آرتروز، دیابت نوع ۲، سکته مغزی، کبد چرب، فشار خون بالا و همچنین ابتلا به انواع سرطانها مانند تیروئید، روده، کلیه، پانکراس، تخمدان و پروستات را افزایش میدهد.

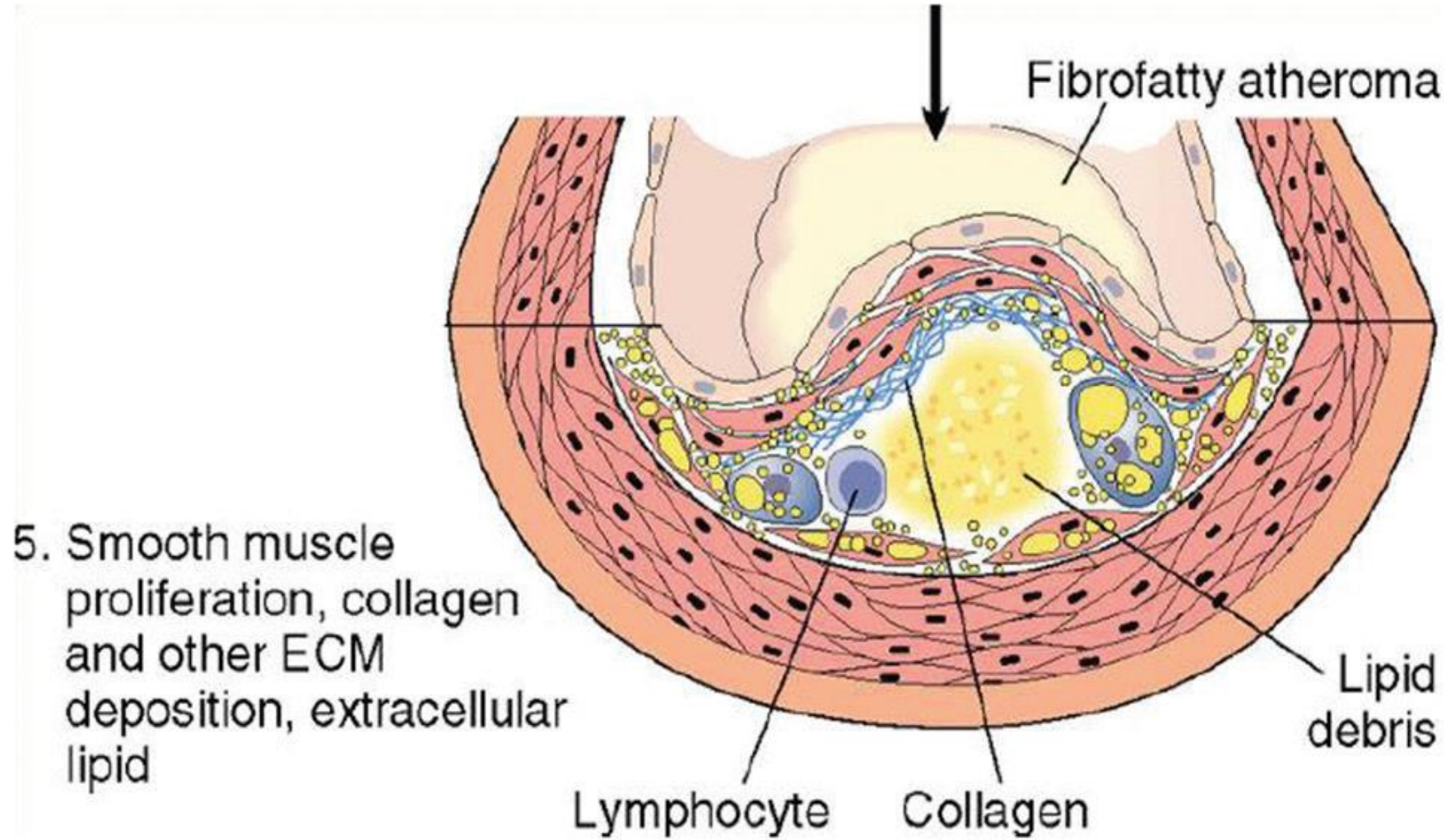


( Dunbar and Kacharava 2005)

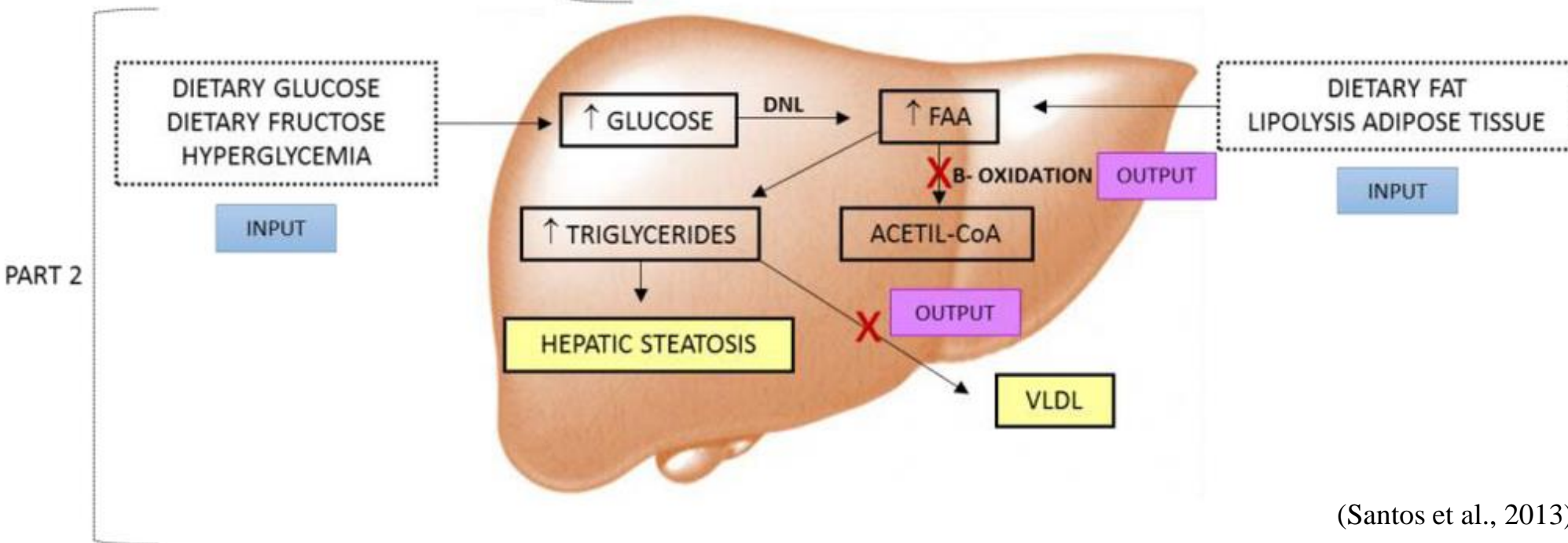
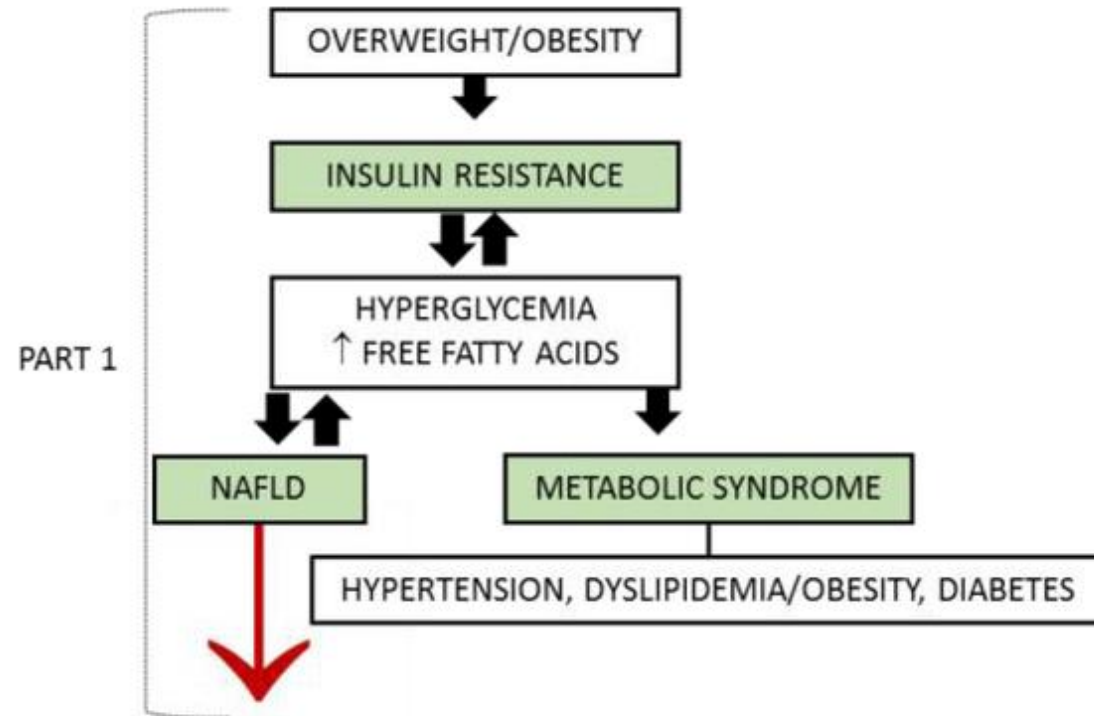
# مراحل تشکیل پلاک آترواسکلروز



## تصویری شماتیک از پلاک آتروما



کبد چرب غیر الکلی  
و مقاومت انسولینی





افزایش تجمع چربی کبدی



↑ پراکسیداسیون لیپیدها



↑ رادیکالهای آزاد و سیتوکین های التهابی



التهاب بافت کبد



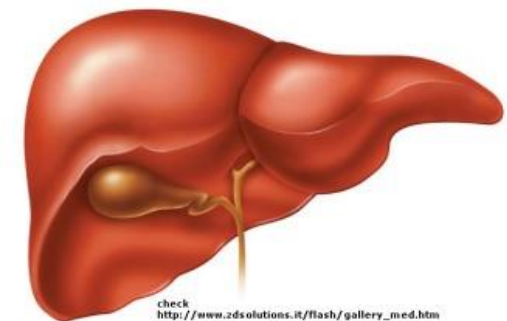
فعال شدن سلولهای ستاره ای



تکثیر پروتئین های ماتریکس خارج سلولی به همراه کلاژن های نوع ۱ و ۳



**فیروز بافت کبدی**



## ارتباط میان خطر بیماریهای قلبی عروقی و کبد چرب غیر الکلی

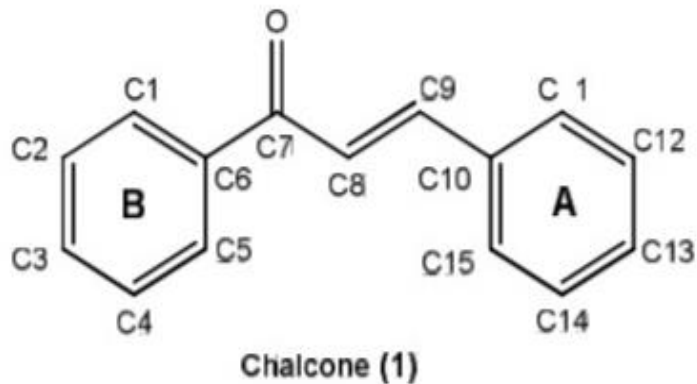
✓ در بیماران مبتلا به کبد چرب، ضخامت لایه اینتیما-مدیا در رگ آئورت بسیار بیشتر از افراد نرمال است

✓ ارتباط NAFLD و آترواسکلروز با مارکرهاى التهابی و هورمونهای مشتق از بافت چربی  
➤ مانند:

❖ هورمونهای **لپتین**، **آدیپونکتین**، رزیستین و سیتوکین های التهابی نظیر  $\text{TNF-}\alpha$  و **IL-6**

## ترانس-چالکون

❖ فلاونونوئیدی با زنجیره باز و دارای دو حلقه آروماتیک متصل به یک بخش سه کربنه است



❖ به عنوان یک پیش ساز سنتز فلاونونوئیدها در گیاهان

✓ خواص ضد سرطانی، ضد التهابی، ضد اسپاسم، آنتی اکسیدانی

✓ مهار آنزیم ها به خصوص آلفا آمیلاز

# تیمول

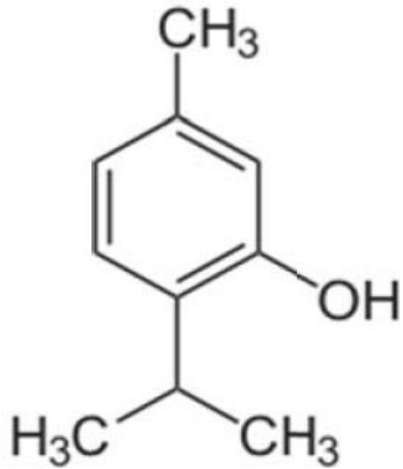
✓ تیمول (۲-ایزوپروپیل-۵-متیل فنول) مشتق از گیاه آویشن

✓ مونو تریپن فنولیکی

✓ اثرات متنوع فیزیولوژیکی: کاهش فشارخون و کاهشدهنده ی اثر چربی

✓ اثرات ضدباکتری، ضد سمیت کبد

✓ اثرات بیولوژیکی متعدد: آنتی اکسیدانت، ضد التهاب، ضد قارچ و اثرات دیگر آن به اثبات رسیده



## اهداف مورد ارزیابی تحقیق

❖ هدف از این تحقیق بررسی اثرات دو فلاوونوئید **ترانس-چالکون** و **تیمول** بر **پلاک آتروم** و **بیان ژن آدیپونکتین** در موشهای تغذیه شده با رژیم پرکلسترول بود.

✓ بنابراین، در این مطالعه چندین بررسی در جهت اثرات فلاوونوئیدها از جمله **سنجش فاکتورهای بیوشیمیایی** و بررسی های **هیستوپاتولوژیکی** بر روی بافت **قلب** و **کبد** ارزیابی شد.

# روش اجرای تحقیق



## گروه بندی حیوانات و نحوه تیمار

نام گروهها	نحوه تیمار
۱	کنترل (n=15)
۲	<b>HCD: (High cholesterol diet)</b> (n=15)
۳	شم (n=15)
۴	<b>Chalcone-1</b> (n=15)
۵	<b>Chalcone-2</b> (n=15)
۶	<b>Thymol-1</b> (n=15)
۷	<b>Thymol-2</b> (n=15)

۱. دریافت رژیم پر  
کلسترول (۲٪) به  
مدت ۱۲ هفته

۲. انتخاب  
حیوانات به  
صورت تصادفی  
از همه گروهها

۳. بیهوش نمودن  
حیوانات با دی اتیل  
اتر و نمونه گیری از  
قلب حیوانات

۴. برش گیری از قلب  
و رنگ آمیزی با  
هماتوکسیلین و ائوزین

۵. پس از تائید تشکیل پلاک آتروم، تیمار حیوانات  
طبق پروتکل به مدت ۶ هفته ادامه یافت.



# در پایان تیمار

- ❖ خونگیری از بطن پس از بیهوش شدن حیوانات تحت دی اتیل اتر
- ❖ سانتریفیوژ نمونه‌های خون و جداسازی سرم
- ❖ جداسازی بافت قلب و بافت کبد و نگهداری آنها در فرمالین ۱۰ درصد
- ❖ جداسازی بافت چربی سفید احشایی
- ❖ برداشت بخشی از تکه‌های بافت کبد جهت هموژناسیون بافتی

# ارزیابی بیوشیمیایی

سرم آدیپونکتین  
انسولین و لپتین

به روش الایزا و با استفاده از کیت های مربوطه  
از شرکت Sonlong Biotech

HOMA

$$\frac{\text{انسولین ناشتا (میکرو یونیت بر میلی لیتر)} \times \text{گلوکز ناشتا (میلی مول بر لیتر)}}{22.5}$$

Cholesterol,  
TG, LDL-C,  
HDL-C  
Glucose

AST, ALP, ALT,  
T.Bilirubin ,  
D.Bilirubin

با استفاده از کیت های شرکت پارس آزمون

ارزیابی هیستولوژیکی

ارزیابی سطح آنتی اکسیدانی  
و شاخص پراکسیداسیون  
لیپیدی

ارزیابی بیان ژن آدیپونکتین در  
بافت چربی سفید احشائی

بررسی بافت  
کبد  
تریگروم  
ماسون

بررسی رگ  
آئورت قلب  
هماتوکسیلین  
و ائوزین

SOD, GSH  
MDA

با استفاده از روش  
Real time PCR

## ❖ بررسی میزان بیان ژن

✓ پس از استخراج RNA و سنتز cDNA از نمونه های بافت چربی، بیان ژن آدیپونکتین به وسیله واکنش Real time PCR، مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از انجام واکنش، داده های خام به صورت Ct (Threshold cycle) از دستگاه استخراج شد و اندازه گیری میزان بیان ژن با روش  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  انجام شد. سطح بیان ژن آدیپونکتین بر اساس روش سنجش کمی نسبی (RQ: *Relative quantification*) گزارش شده است.

## ❖ آنالیز آماری داده ها

✓ تمامی داده ها از نظر آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (One-way-ANOVA) و تست Tukey بررسی گردید. نتایج به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است. ملاک استنتاج آماری ( $p < 0.05$ ) می باشد.



۱. نتایج بررسی های بیوشیمیایی و وزن بدن

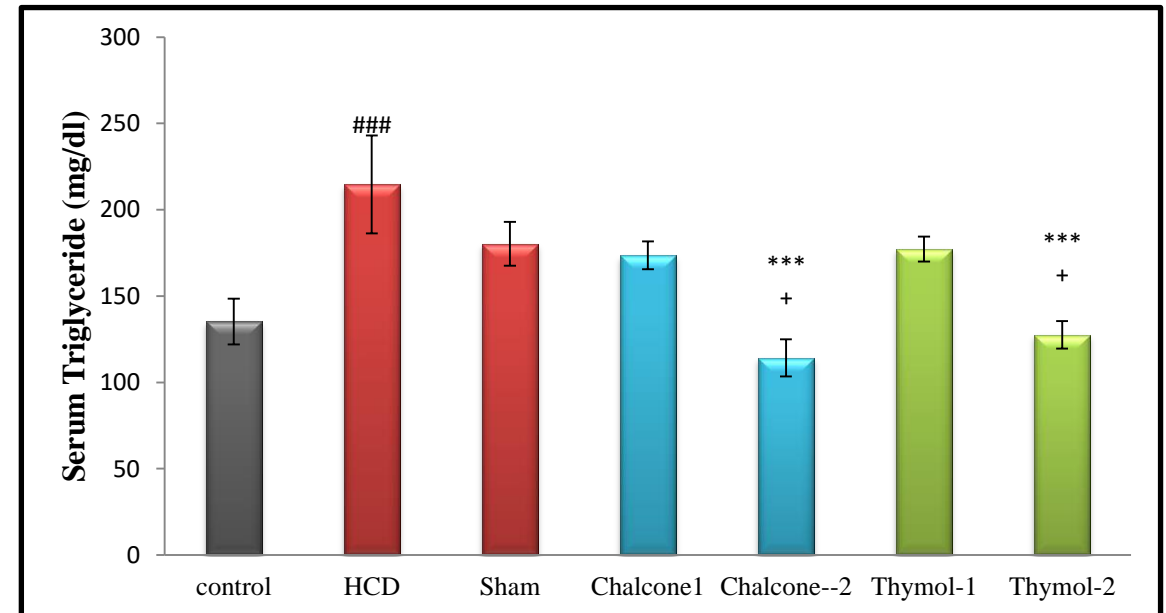
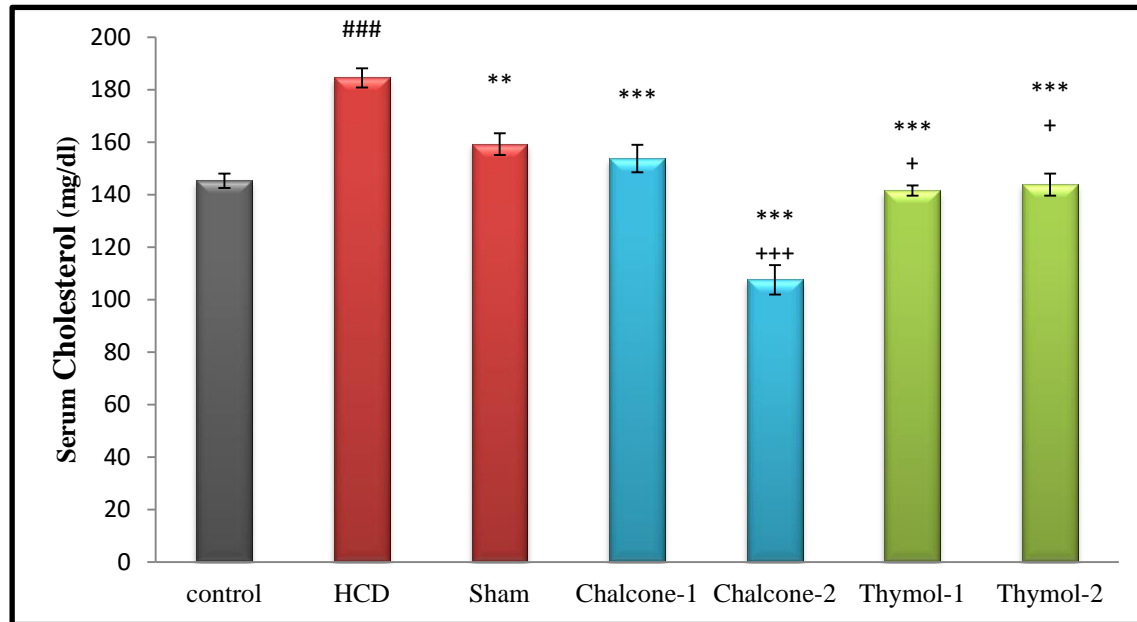


نتایج بررسی اثرات تیمار خوراکی ترانس-چالکون و تیمول بر تغییرات وزنی در حیوانات چاق شده تحت رژیم پر کلسترول HCD

گروهها	control	HCD	Sham	Chalcone-1	Chalcone-2	Thymol-1	Thymol-2
وزن اولیه بدن (گرم)	26.33 ± 4.88	25.83 ± 2.22	24.83 ± 2.40	25.33 ± 4.45	24 ± 3.03	25.16 ± 2.56	26.16 ± 2.78
وزن بدن پس از 12 هفته (گرم)	43.66 ± 2.80	<b><u>50.33 ± 2.94<sup>##</sup></u></b>	<b><u>50.16 ± 2.78<sup>##</sup></u></b>	<b><u>49.16 ± 2.78<sup>#</sup></u></b>	<b><u>48.33 ± 3.01<sup>#</sup></u></b>	<b><u>50.83 ± 2.99<sup>###</sup></u></b>	<b><u>49.83 ± 1.94<sup>##</sup></u></b>
وزن نهایی بدن (گرم)	39.50 ± 3.14	<b><u>47.66 ± 4.03<sup>##</sup></u></b>	<b><u>41.50 ± 3.98<sup>*</sup></u></b>	<b><u>39 ± 3.16<sup>**</sup></u></b>	<b><u>35.66 ± 3.55<sup>***+</sup></u></b>	<b><u>41 ± 2.82<sup>*</sup></u></b>	<b><u>36.16 ± 2.48<sup>***+</sup></u></b>
افزایش وزن (گرم)	13.17 ± 1.74	21.83 ± 1.81 <sup>##</sup>	16.67 ± 1.58 <sup>*</sup>	13.67 ± 1.29 <sup>**</sup>	11.66 ± 0.52 <sup>***+</sup>	15.84 ± 0.26 <sup>*</sup>	10 ± -0.3 <sup>***+</sup>

اختلاف از گروه کنترل  $p < 0.001^{###}$ ,  $p < 0.01^{##}$ ,  $p < 0.05^{\#}$   
 اختلاف از گروه HCD  $p < 0.001^{***}$ ,  $p < 0.01^{**}$ ,  $p < 0.05^{*}$   
 اختلاف از گروه شم  $p < 0.05^{+}$   
 (n=15)

بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر سطح سرمی کلسترول و تری گلیسرید در حیوانات چاق شده تحت رژیم پر کلسترول HCD

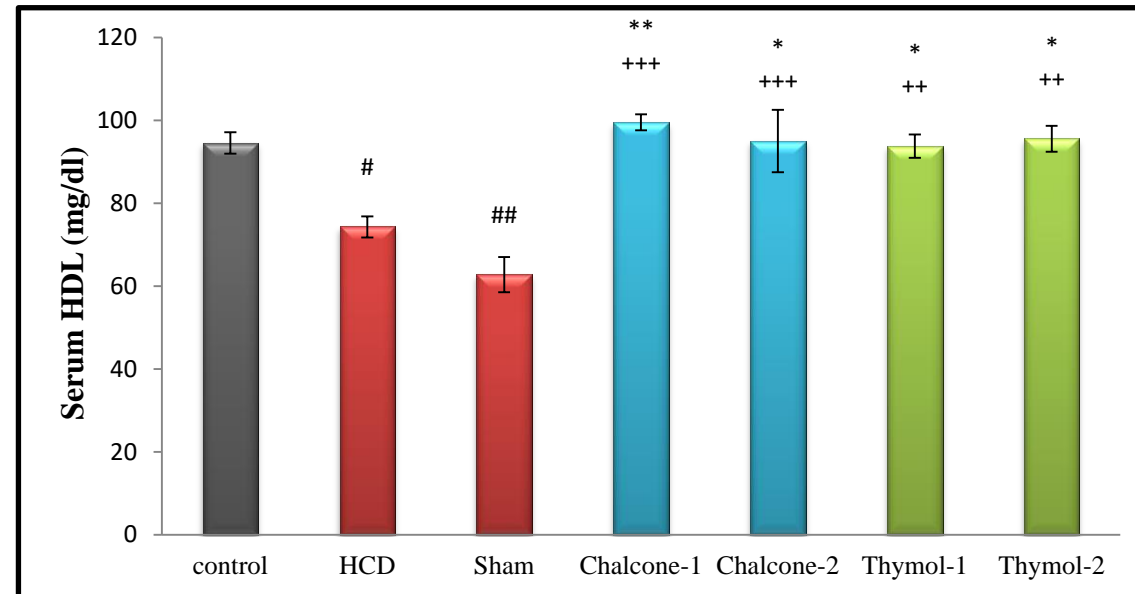
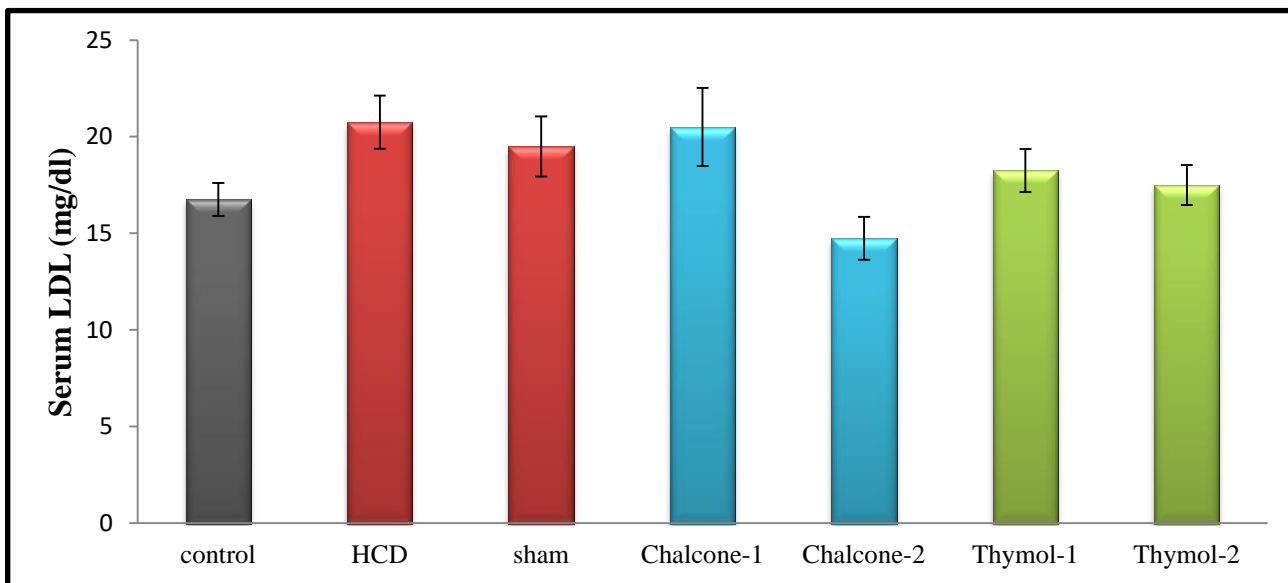


###  $p < 0.001$  اختلاف از گروه کنترل

\*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*  $p < 0.05$  اختلاف از گروه HCD

+++  $p < 0.001$ , +  $p < 0.05$  اختلاف از گروه شم (n=9)

بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر سطح سرمی **LDL** و **HDL** در حیوانات چاق شده تحت رژیم پرکلسترول **HCD**

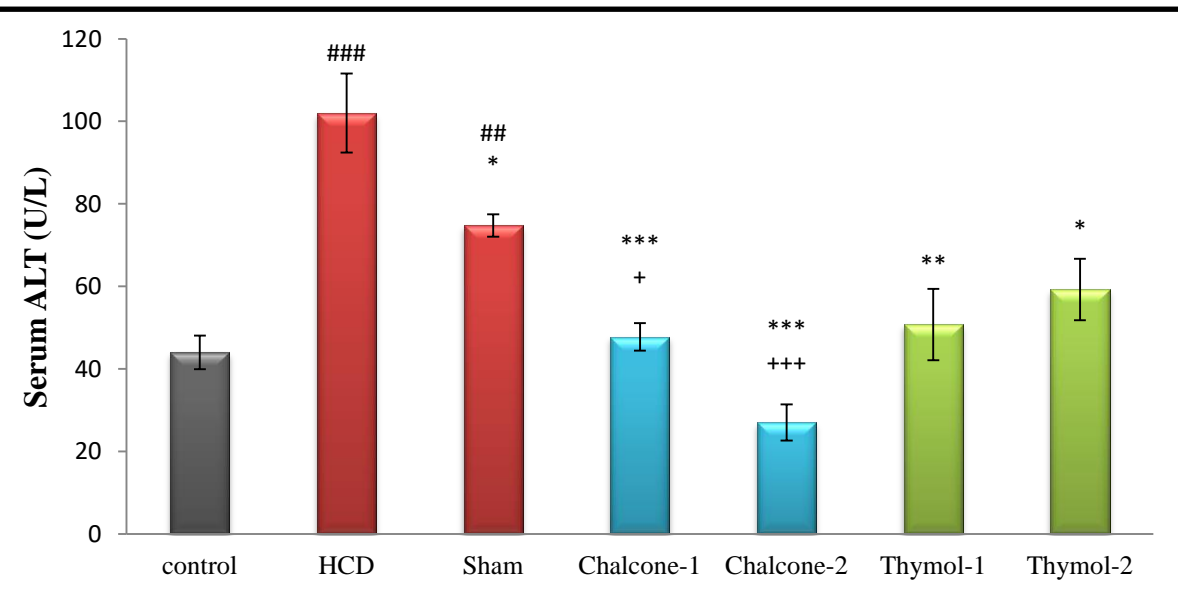
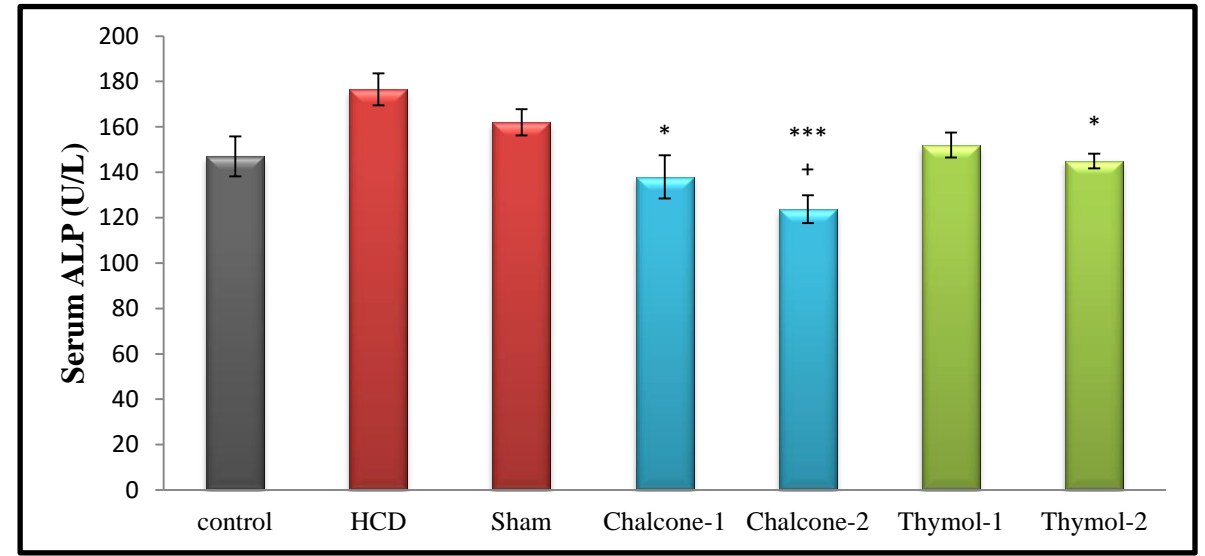
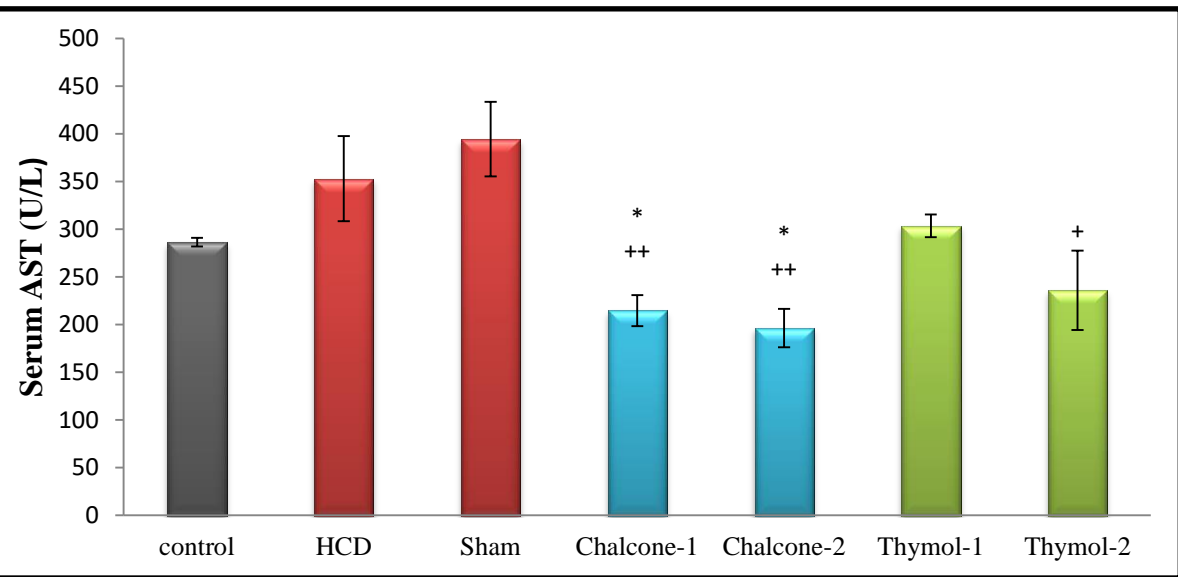


- $p < 0.01^{##}$ ,  $p < 0.05^{\#}$  اختلاف از گروه کنترل
- $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$  اختلاف از گروه HCD
- $p < 0.01^{++}$ ,  $p < 0.001^{+++}$  اختلاف از گروه شم

(n=9)



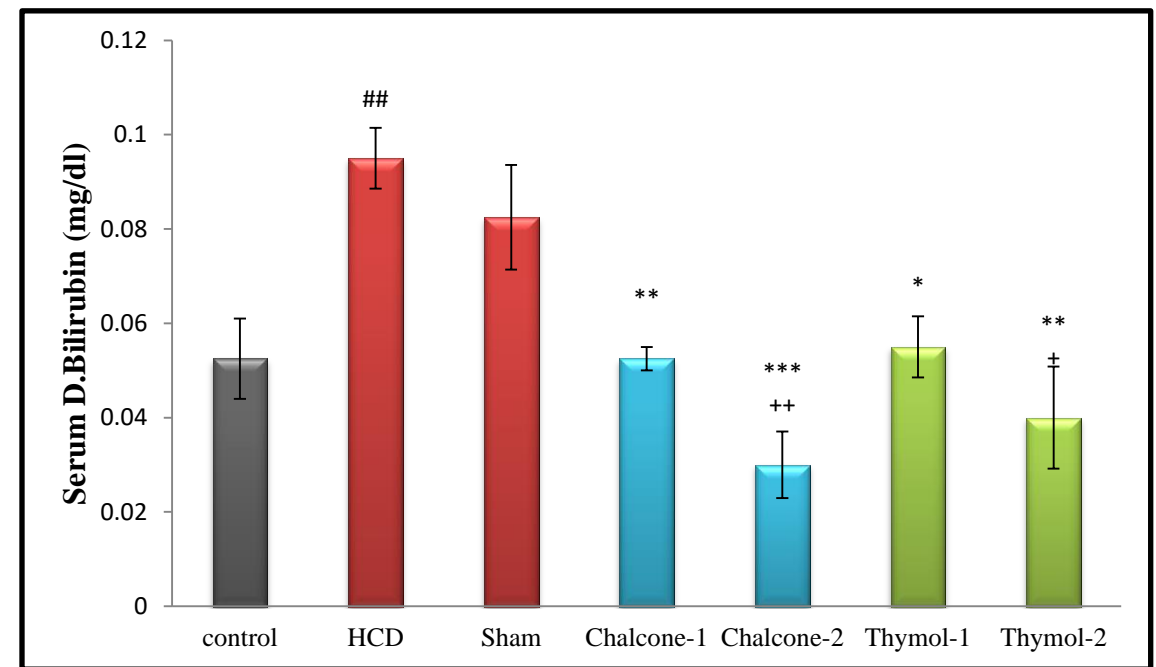
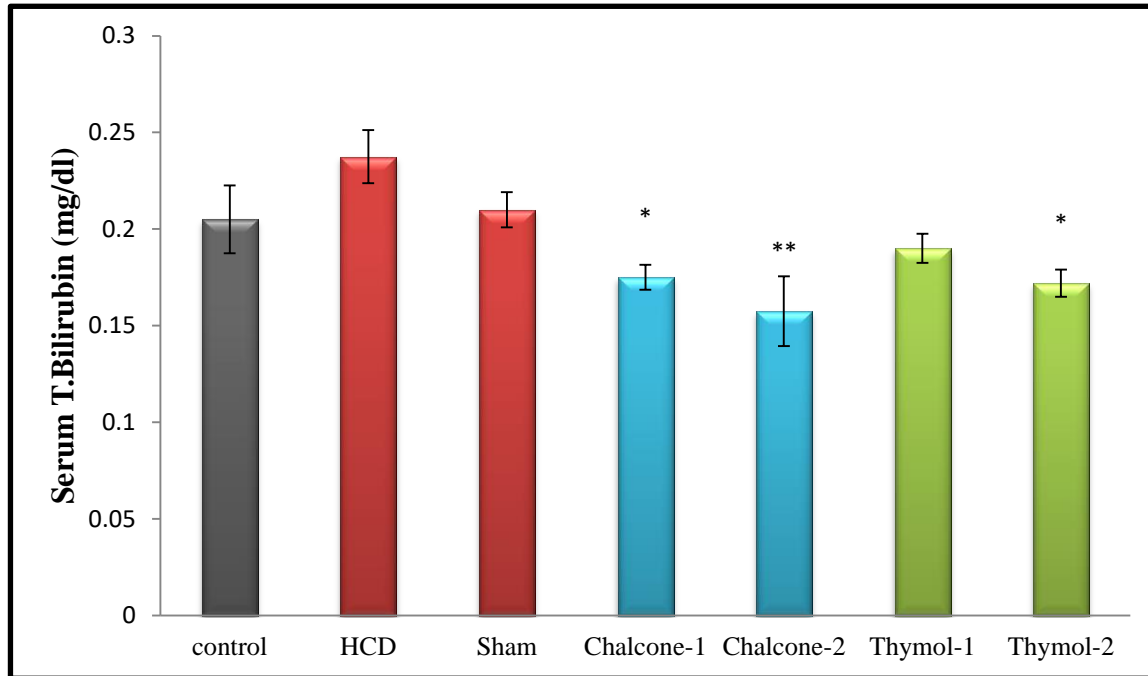
# بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر سطح سرمی **AST, ALT, ALP** در حیوانات چاق شده تحت رژیم پرکلسترول **HCD**



$p < 0.001$ ###,  $p < 0.01$ ##  
 اختلاف از گروه کنترل  
 $p < 0.05$ \*,  $p < 0.01$ \*\*,  $p < 0.001$ \*\*\*  
 اختلاف از گروه HCD  
 $p < 0.05$ +,  $p < 0.001$ +++  
 اختلاف از گروه شم

(n=9)

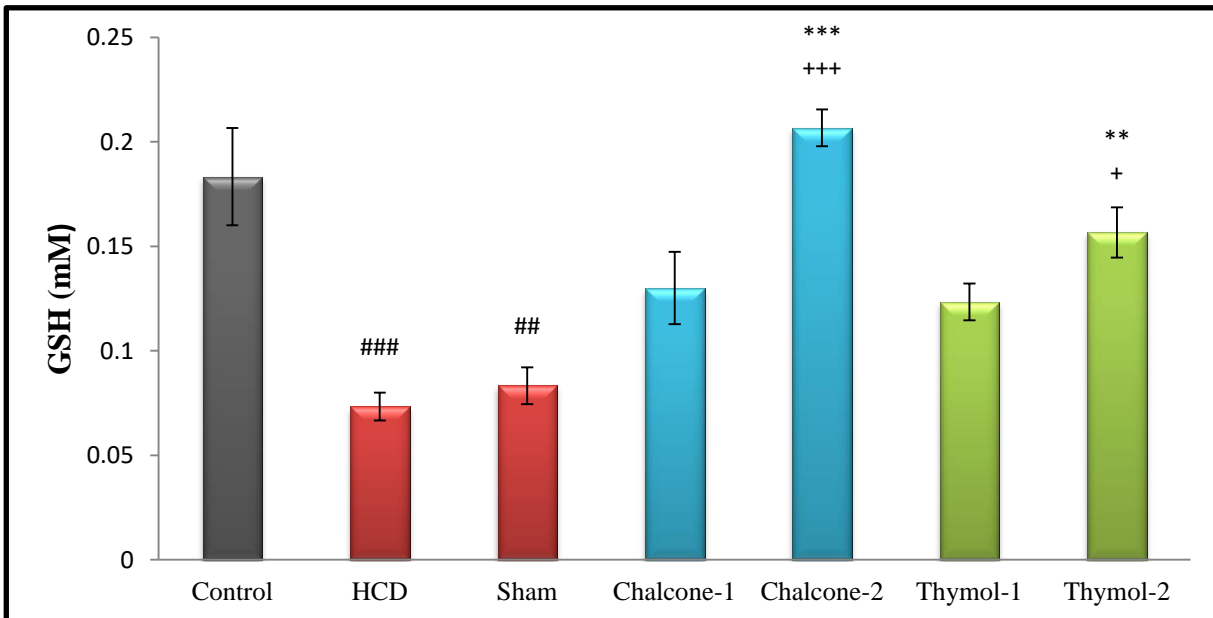
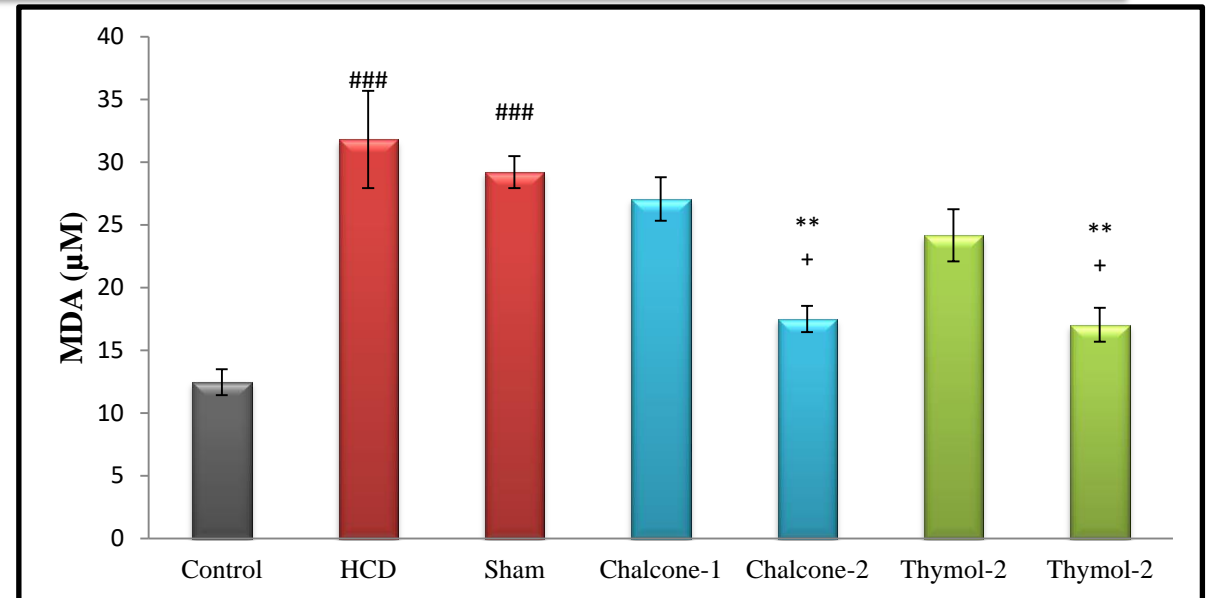
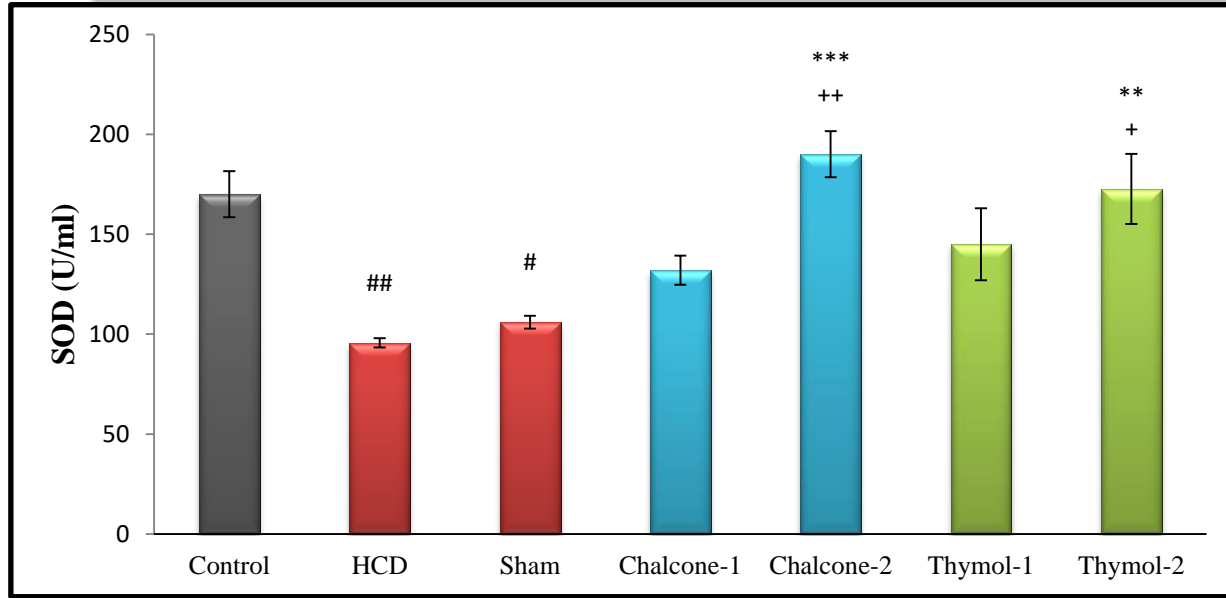
بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر سطح سرمی **Total. Bilirubin** و بیلی روبین کونژوگه در حیوانات چاق شده تحت رژیم پرکلسترول HCD



$p < 0.01$ ## اختلاف از گروه کنترل  
 $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$ ,  $p < 0.001^{***}$  اختلاف از گروه HCD  
 $p < 0.05^+$ ,  $p < 0.01^{++}$  اختلاف از گروه شم

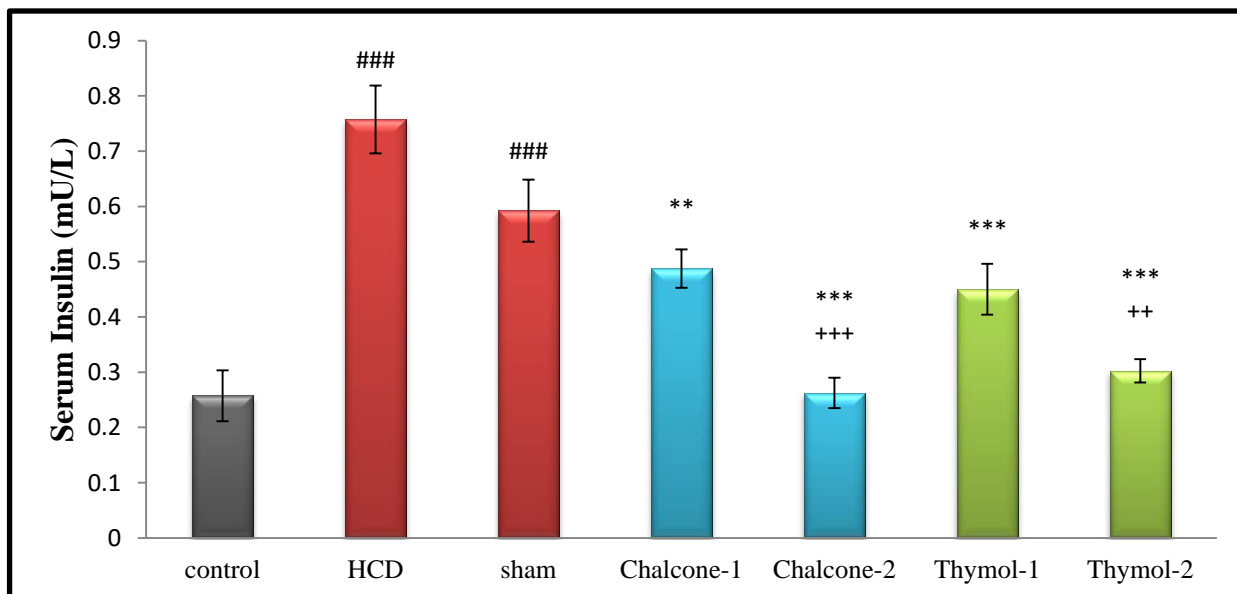
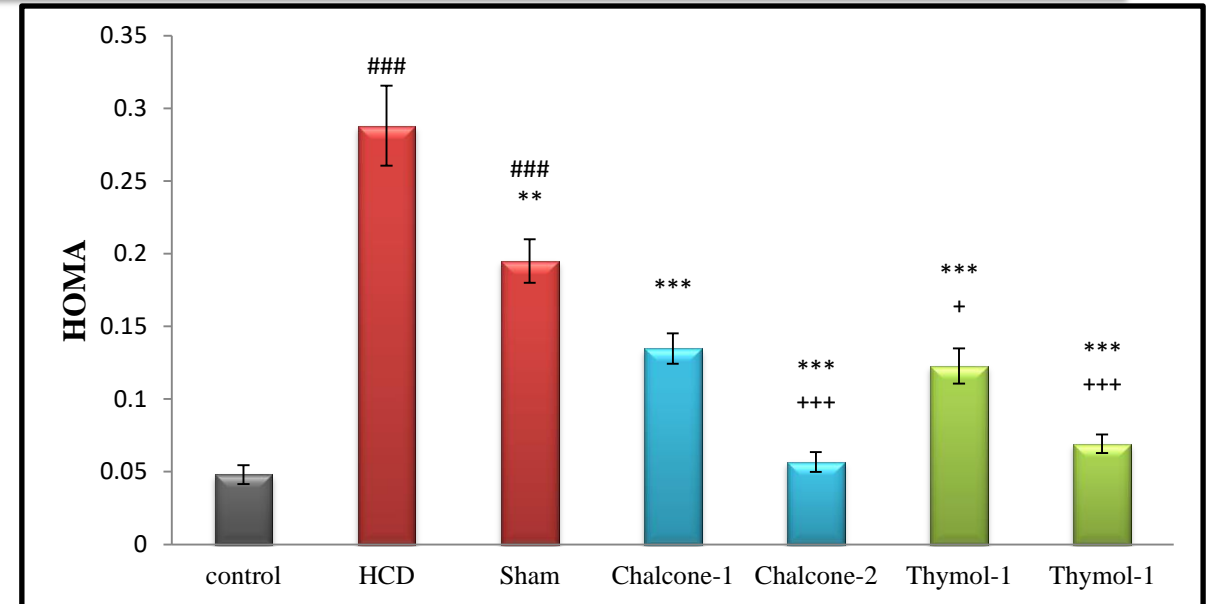
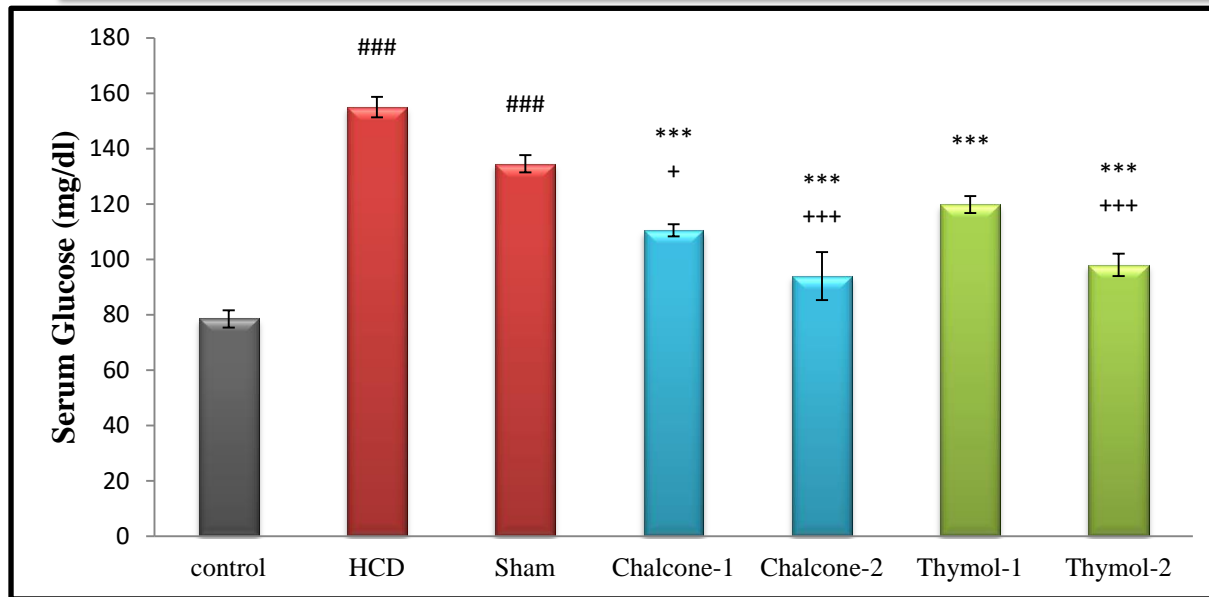
(n=9)

بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر سطح سرمی **SOD, GSH, MDA** در حیوانات چاق شده تحت رژیم پرکلسترول **HCD**



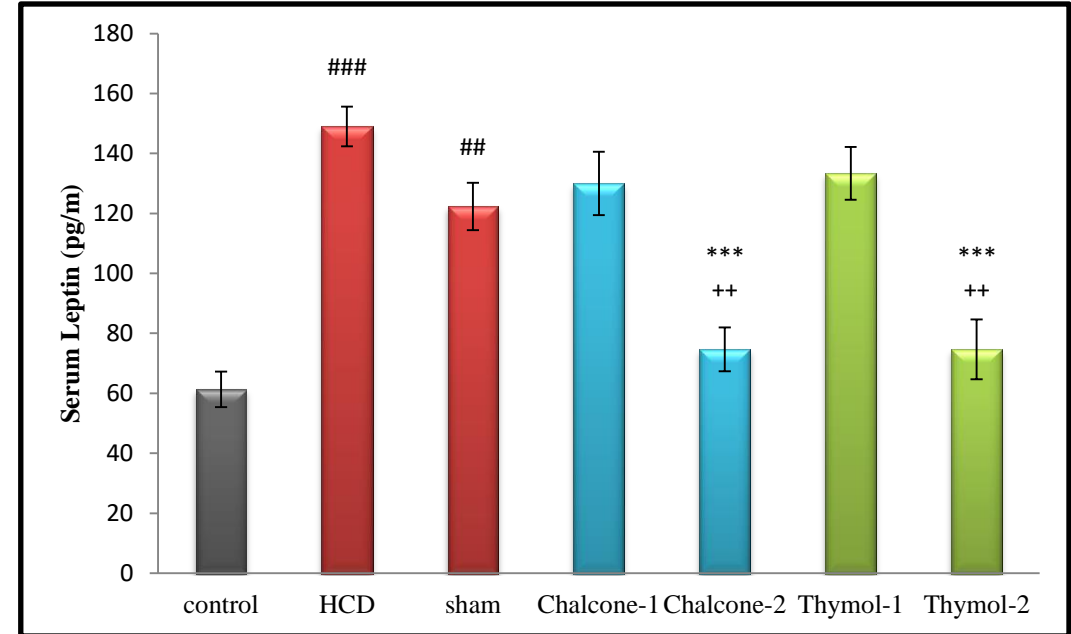
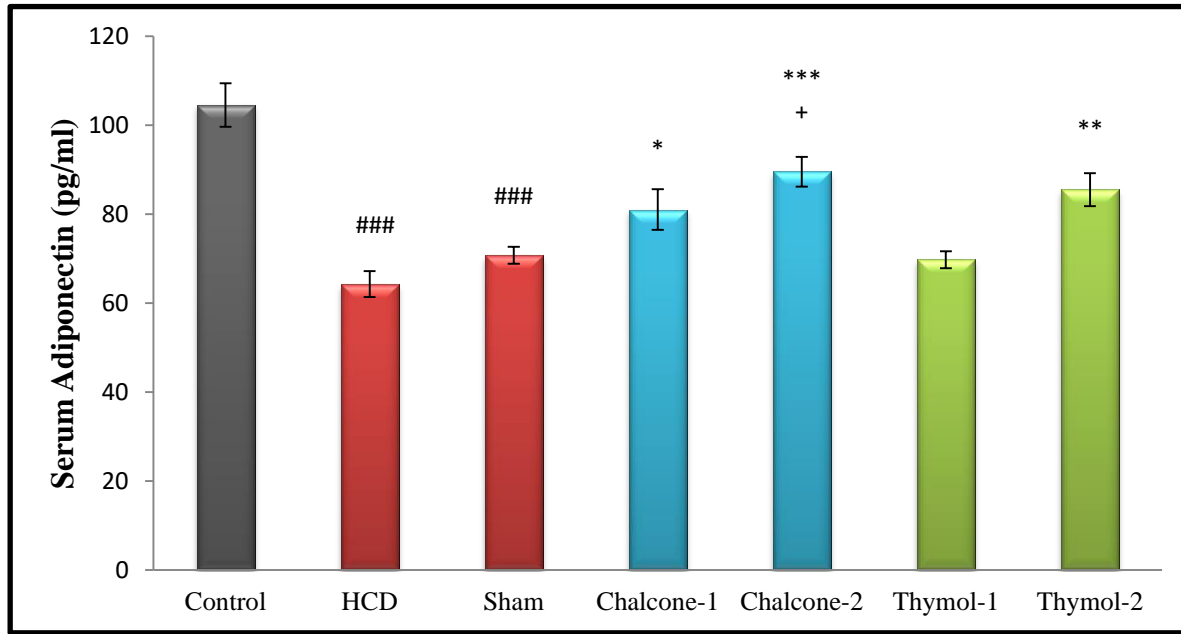
$p < 0.05$  #,  $p < 0.01$  ##,  $p < 0.001$  ###  
 اختلاف از گروه کنترل  
 $p < 0.01$  \*\*,  $p < 0.001$  \*\*\*  
 اختلاف از گروه HCD  
 $p < 0.05$  +,  $p < 0.01$  ++,  $p < 0.001$  +++  
 اختلاف از گروه شم  
 (n=9)

بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر سطح سرمی گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت انسولینی در حیوانات چاق شده تحت رژیم پرکلسترول HCD



### p < 0.001 اختلاف از گروه کنترل  
 \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001 اختلاف از گروه HCD  
 + p < 0.05, ++ p < 0.01, +++ p < 0.001 اختلاف از گروه شم

بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر سطح سرمی آدیپونکتین و لپتین در حیوانات چاق شده تحت رژیم پرکلسترول HCD



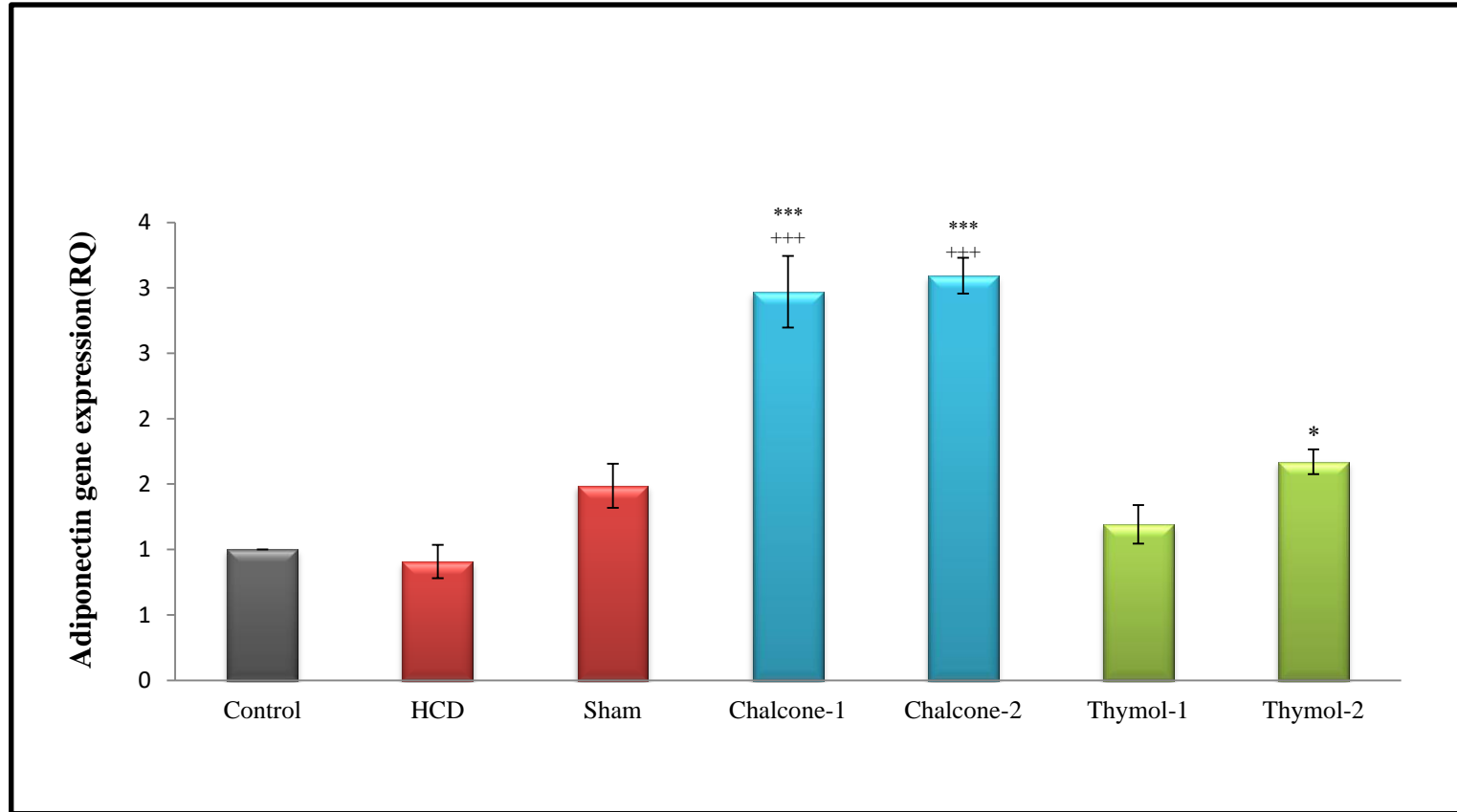
###  $p < 0.001$  اختلاف از گروه کنترل  
 \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  اختلاف از گروه HCD  
 +  $p < 0.05$ , ++  $p < 0.01$  اختلاف از گروه شم

(n=6)

## ۲. نتایج بررسی میزان بیان ژن آدیپونکتین در چربی سفید احشایی



بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر میزان بیان ژن آدیپونکتین در حیوانات چاق شده تحت رژیم پرکلسترول HCD



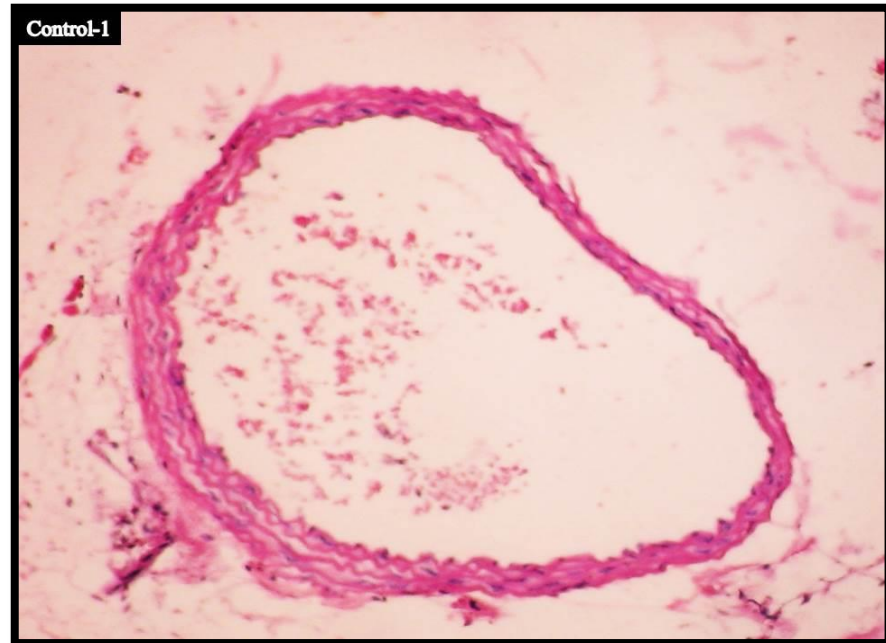
HCD  $p < 0.05^*$  ,  $p < 0.001^{***}$  اختلاف از گروه  
 $p < 0.001^{+++}$  اختلاف از گروه شم (n=5)

۳. نتایج بررسی های بافتی بر روی رگ آئورت (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین)  
برش گیری به صورت عرضی از سطح فوقانی آئورت انجام شده است

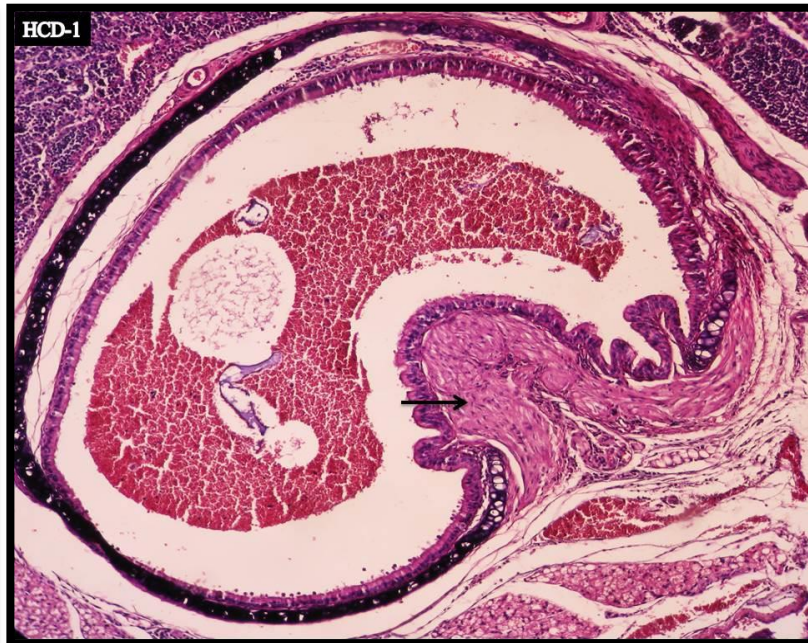




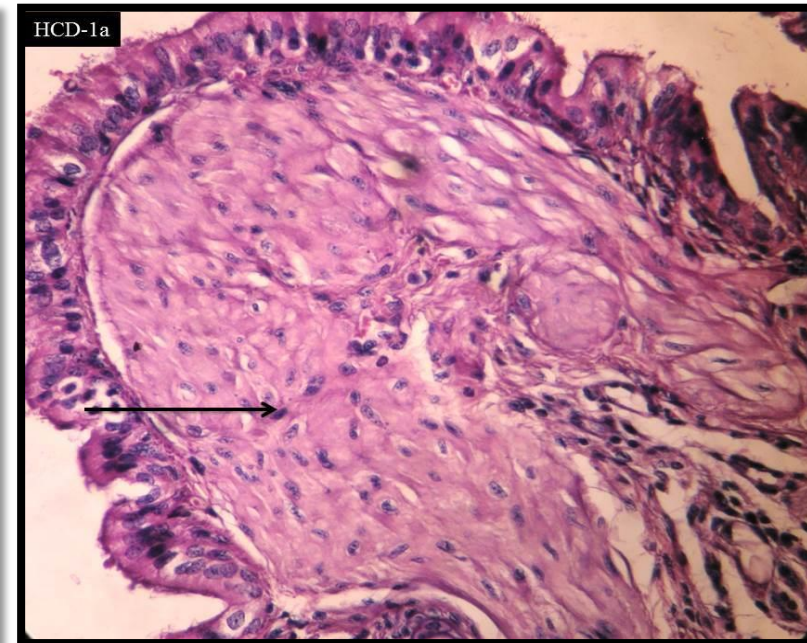
# بررسی رگ آئورت حیوانات گروه کنترل و حیوانات تحت رژیم پر کلسترول پس از ۱۲ هفته



گروه کنترل (رنگ آمیزی H&E: بزرگنمایی  $\times 160$ )

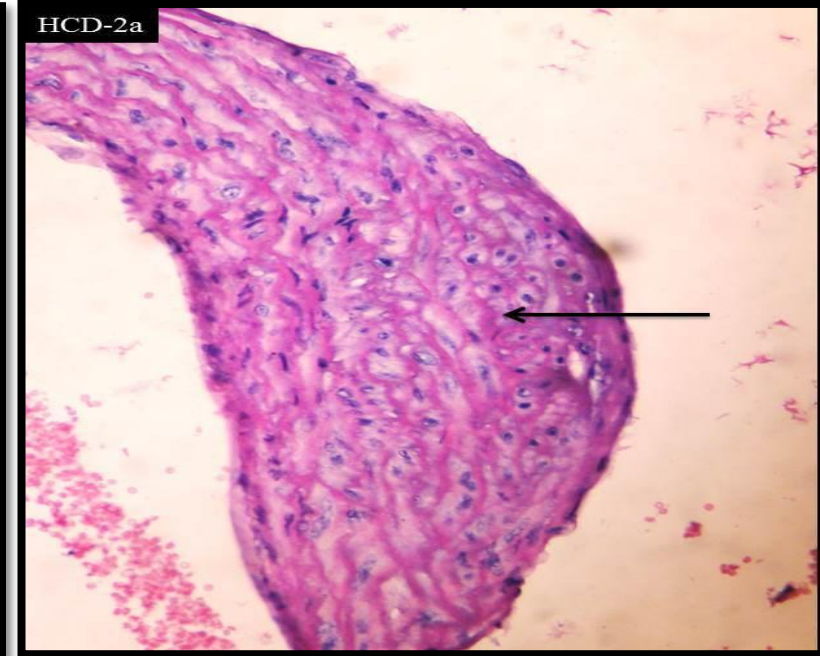
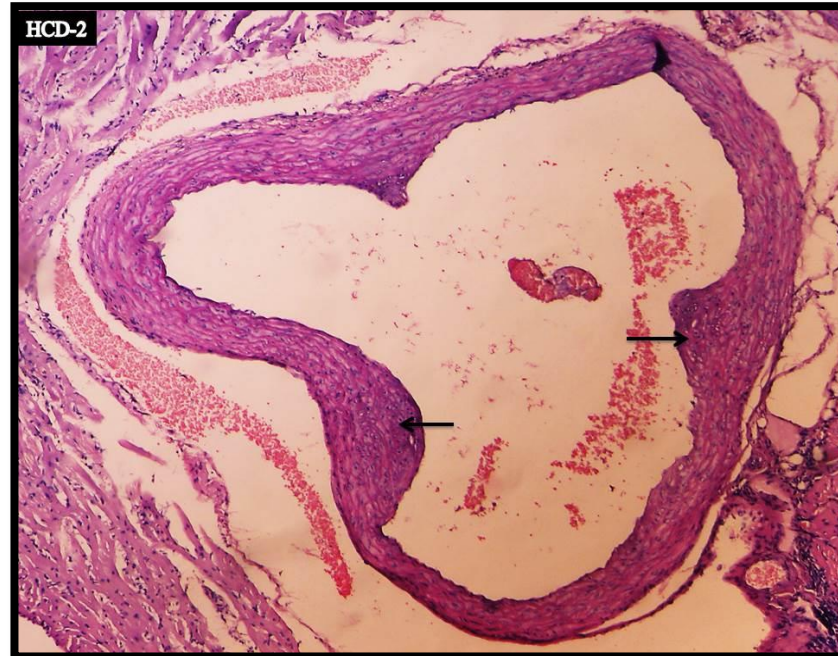


گروه HCD (رنگ آمیزی H&E: بزرگنمایی  $\times 160$ )



گروه HCD (رنگ آمیزی H&E: بزرگنمایی  $\times 640$ )

# بررسی رگ آئورت حیوانات گروه کنترل و حیوانات تحت رژیم پر کلسترول پس از ۱۸ هفته

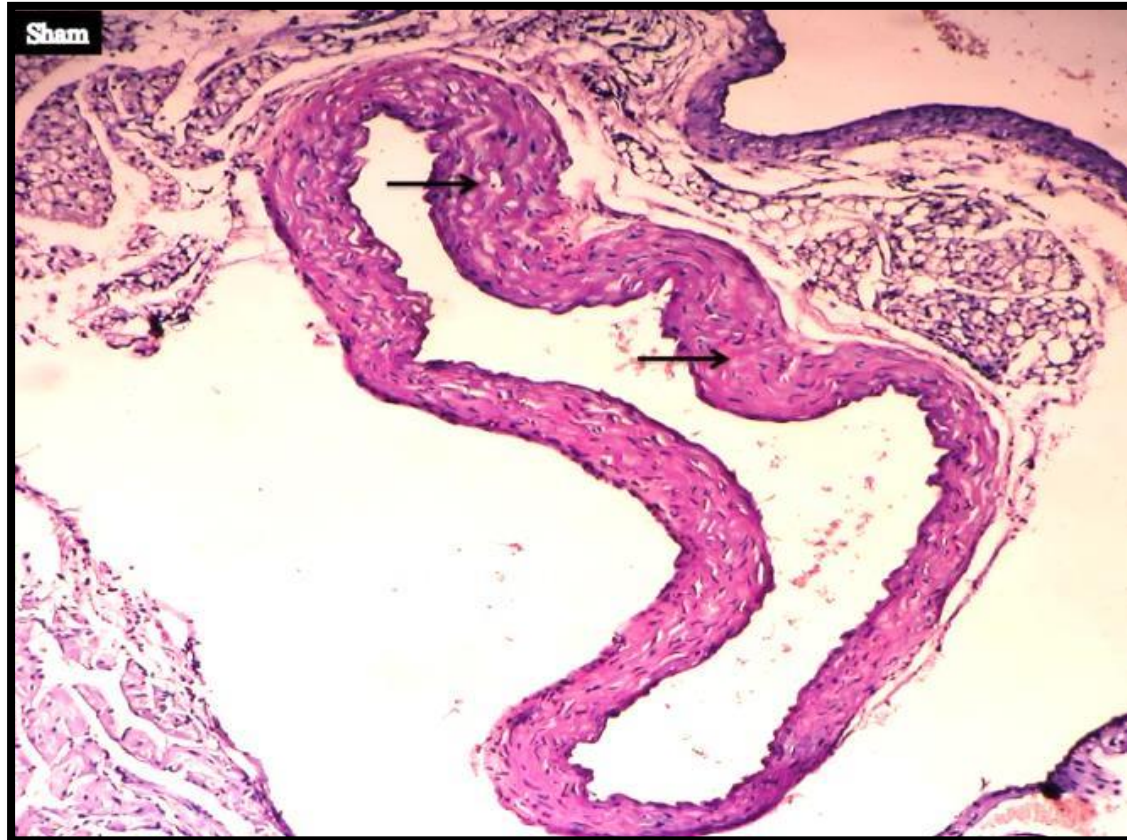


گروه کنترل ( رنگ آمیزی H&E: بزرگنمایی  
(×160

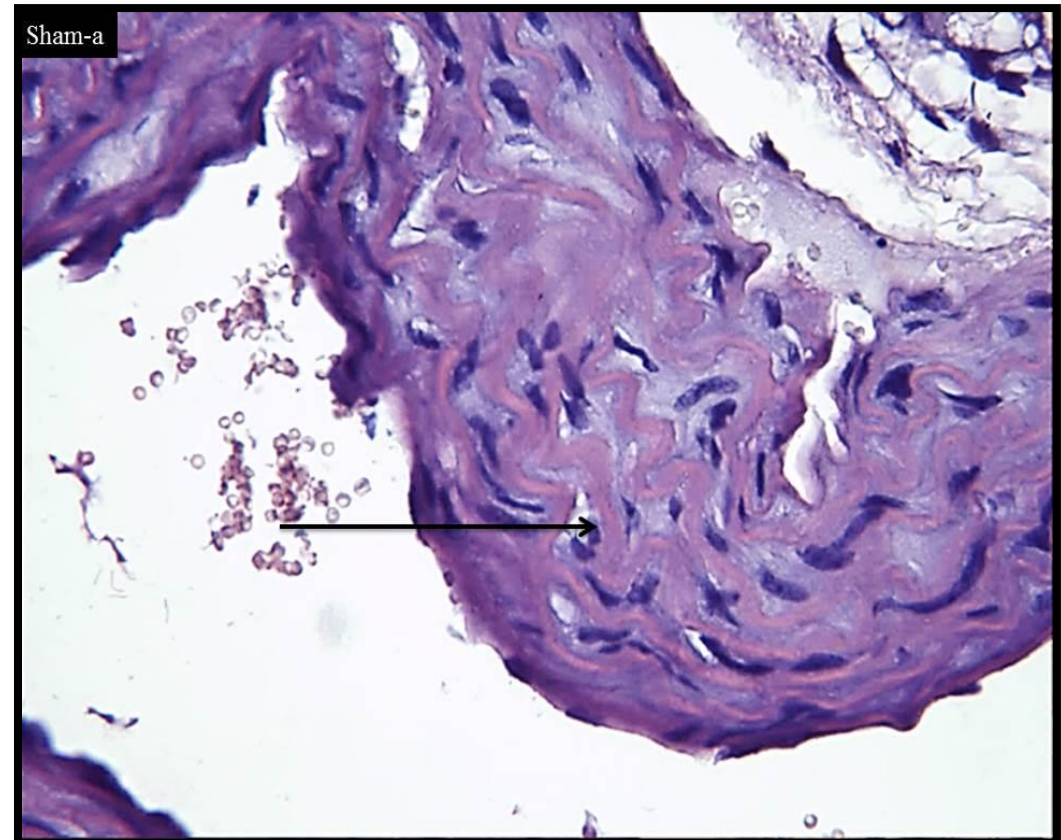
گروه HCD (رنگ آمیزی H&E: بزرگنمایی ×160)

گروه HCD (رنگ آمیزی H&E: بزرگنمایی  
(×640

## بررسی رگ آئورت در گروه شم پس از ۱۸ هفته

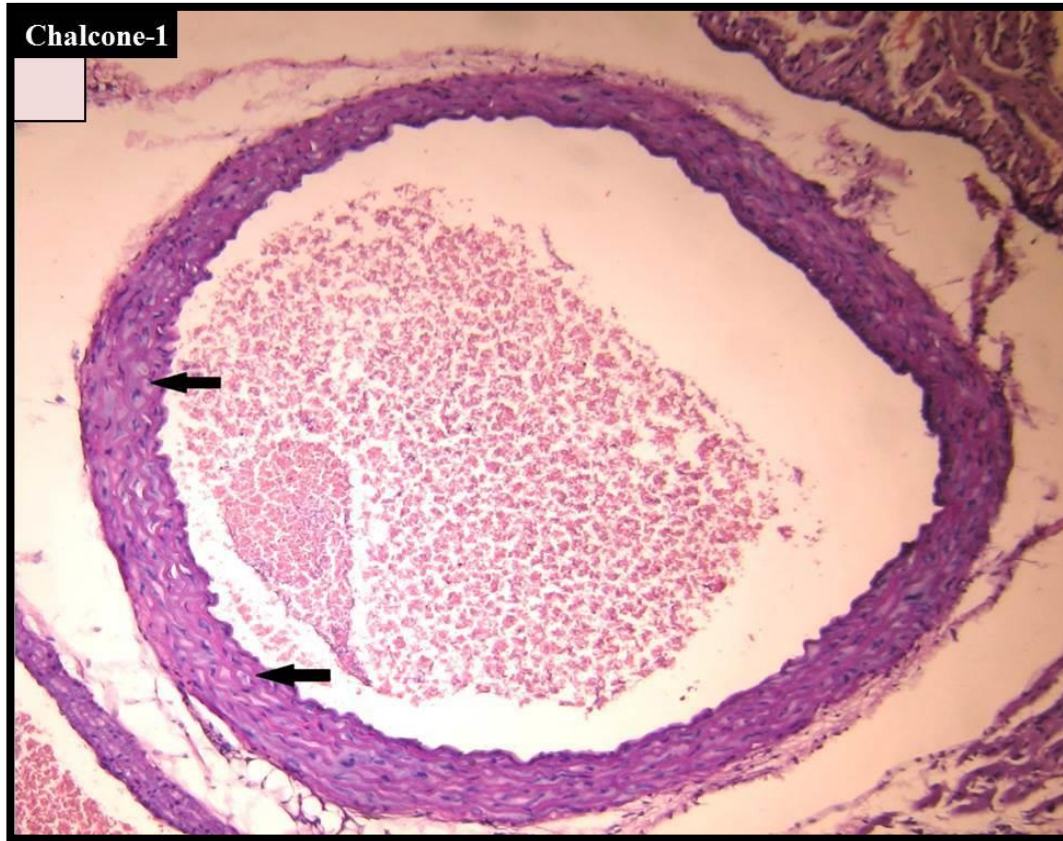


گروه شم (رنگ آمیزی H&E: بزرگنمایی 160×)

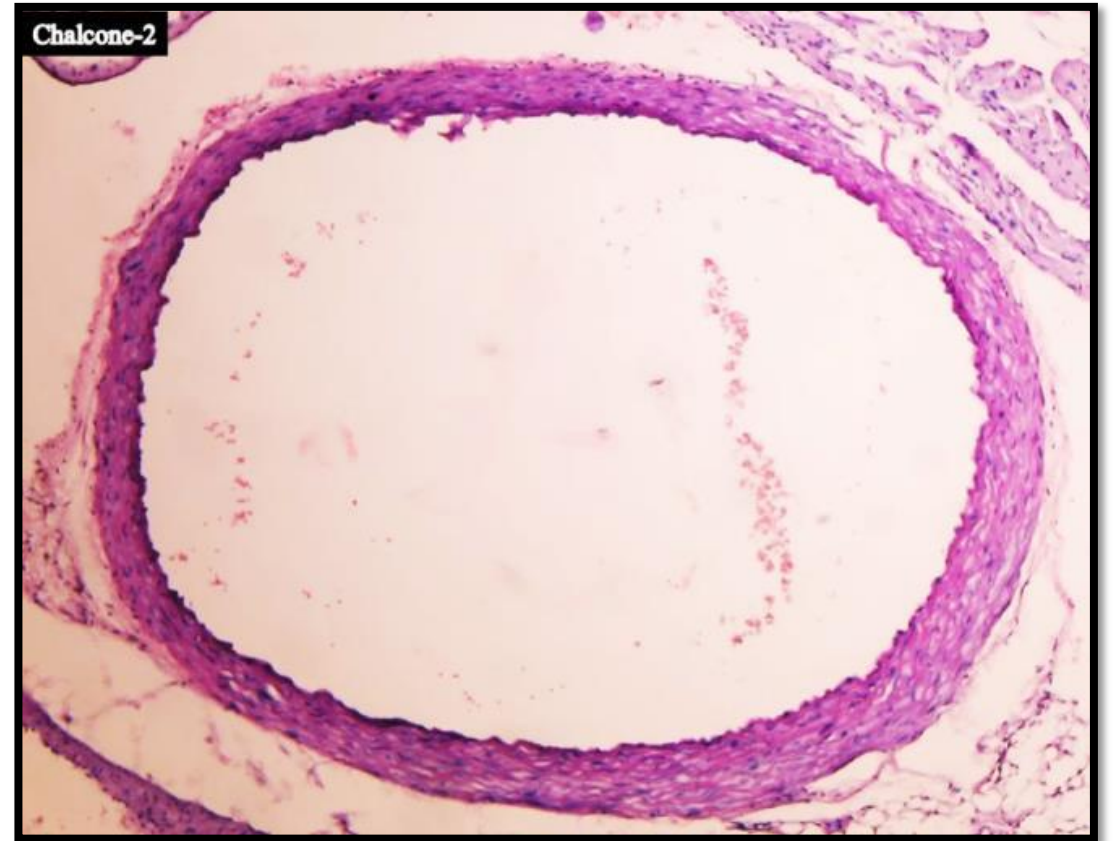


گروه شم (رنگ آمیزی H&E: بزرگنمایی 640×)

## بررسی رنگ آئورت حیوانات در گروههای Chalcone-1 و Chalcone-2

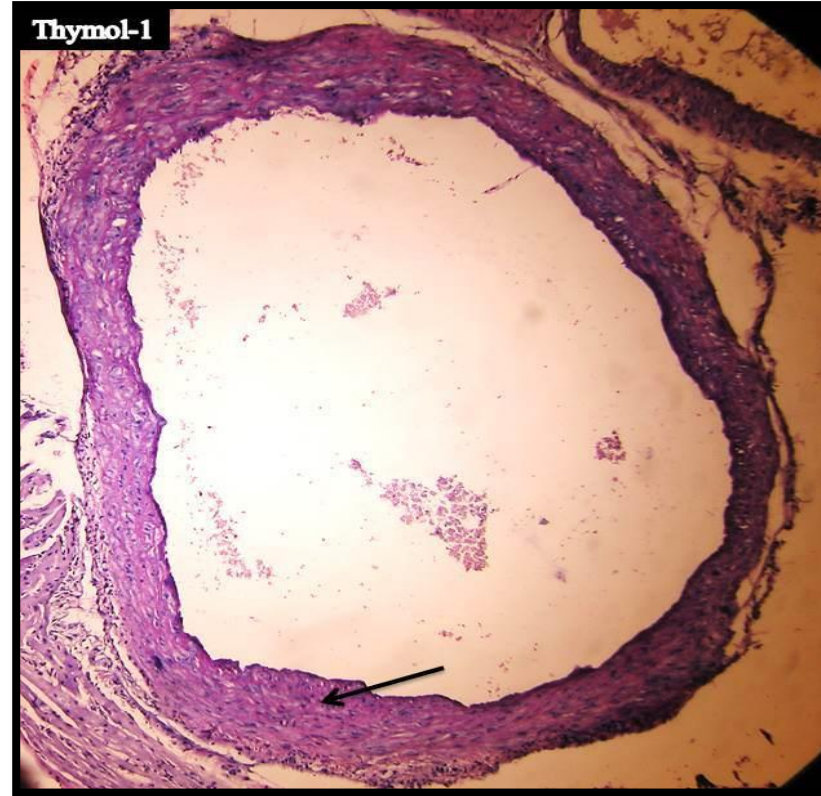


گروه Chalcone-1 دریافت کننده چالکون با دوز 12 mg/kg (رنگ آمیزی H&E: بزرگنمایی 160×)

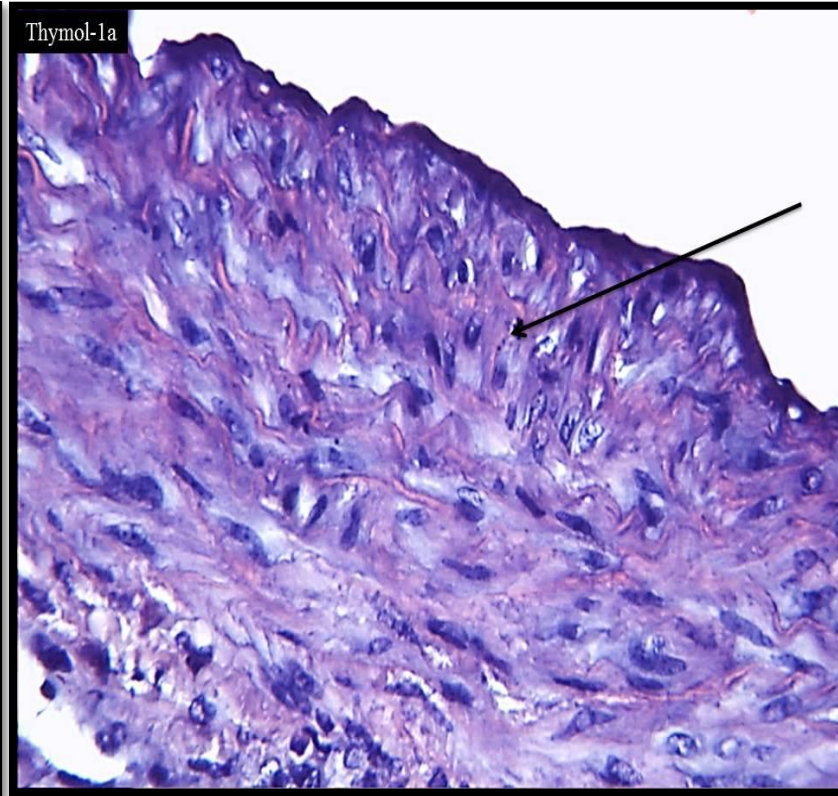


گروه Chalcone-2 دریافت کننده چالکون با دوز 24 mg/kg (رنگ آمیزی H&E: بزرگنمایی 160×)

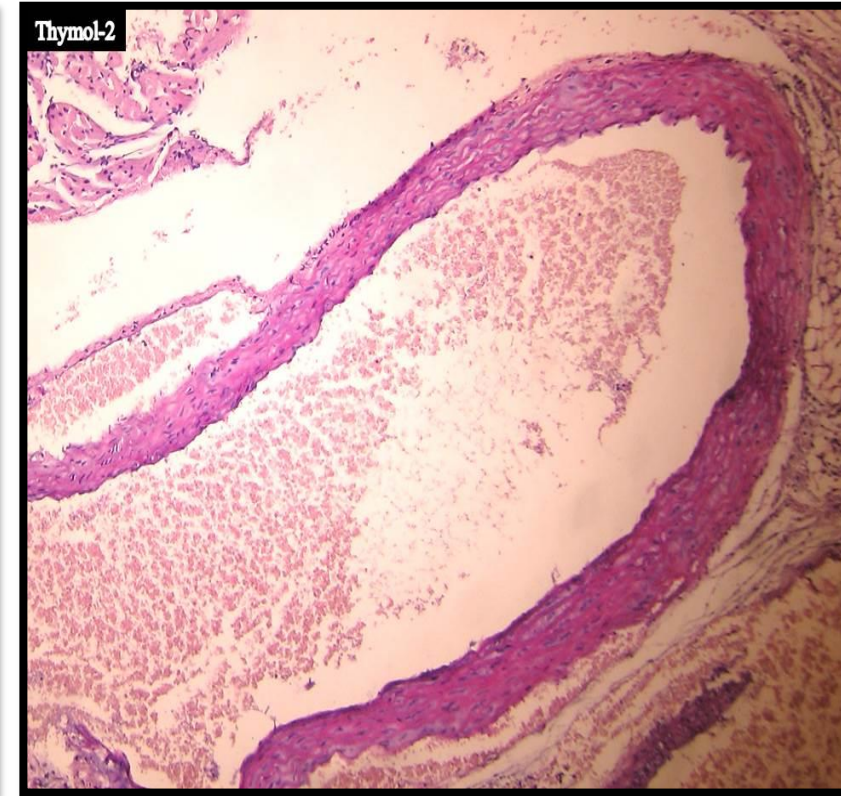
# بررسی رگ آئورت در گروههای Thymol-1 و Thymol-2



گروه Thymol-1 دریافت کننده تیمول با دوز 12 mg/kg (رنگ آمیزی H&E: بزرگنمایی  $\times 160$ )

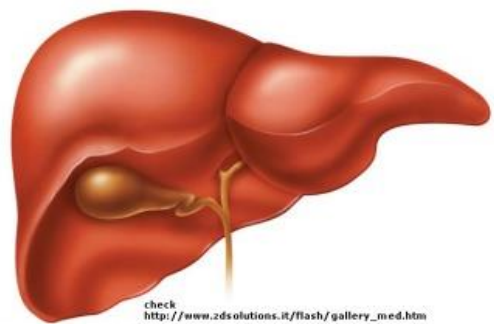


گروه Thymol-1 دریافت کننده تیمول با دوز 12 mg/kg (رنگ آمیزی H&E: بزرگنمایی  $\times 640$ )

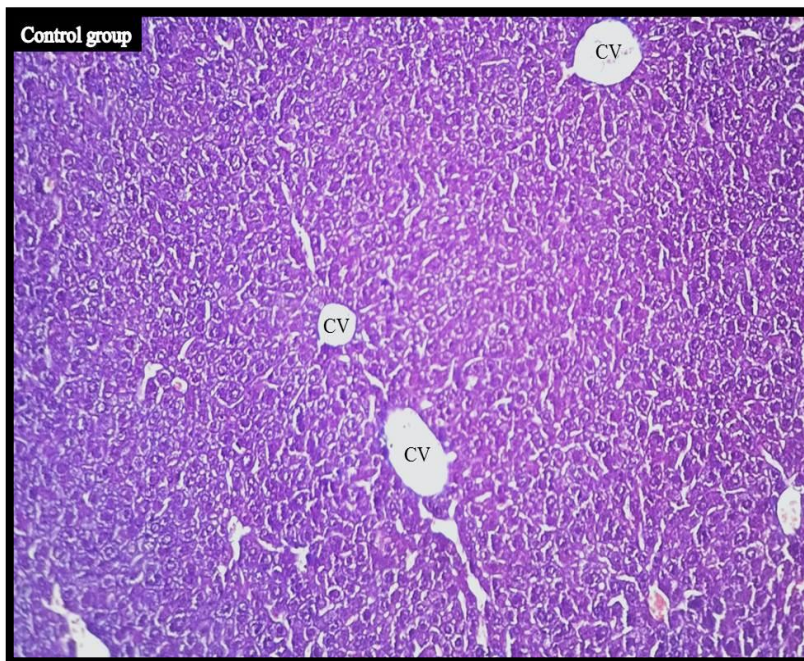


گروه Thymol-2 دریافت کننده تیمول با دوز 24 mg/kg (رنگ آمیزی H&E: بزرگنمایی  $\times 160$ )

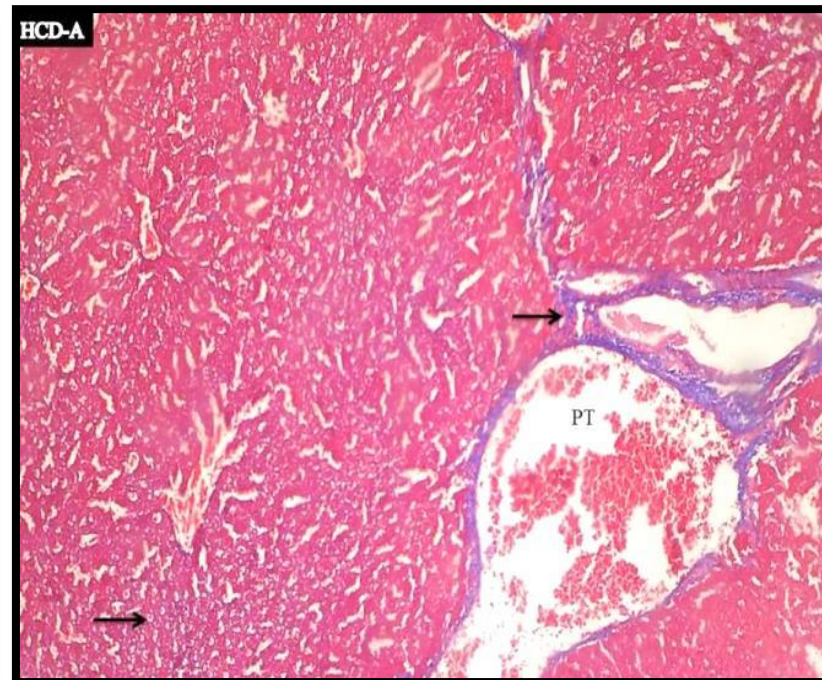
۴. نتایج بررسی های بافت شناسی بر روی بافت کبد (رنگ آمیزی  
تری کروم ماسون)



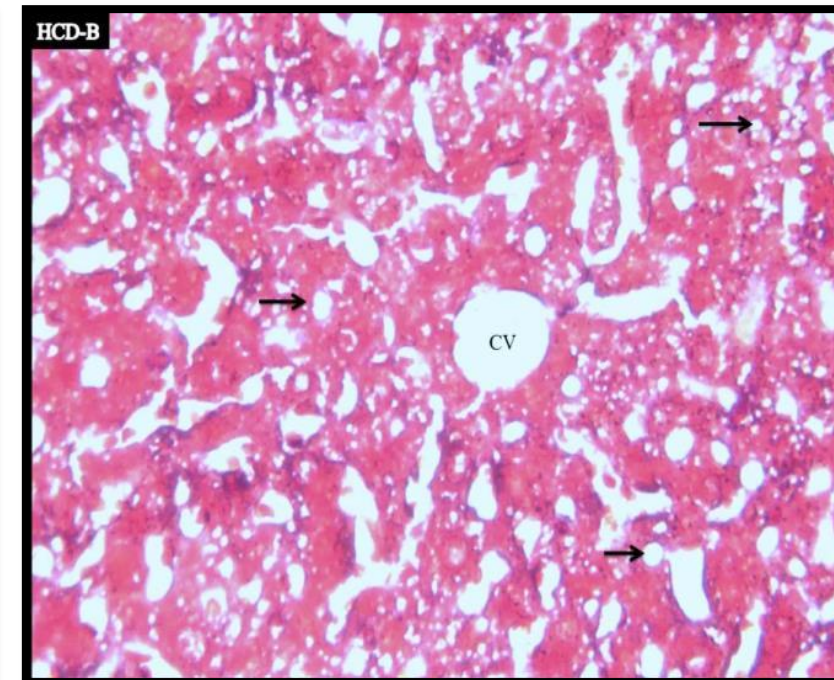
# بررسی بافت کبد حیوانات در گروه کنترل و گروه HCD



گروه کنترل (رنگ آمیزی تریکروم ماسون:  
بزرگنمایی 160×)

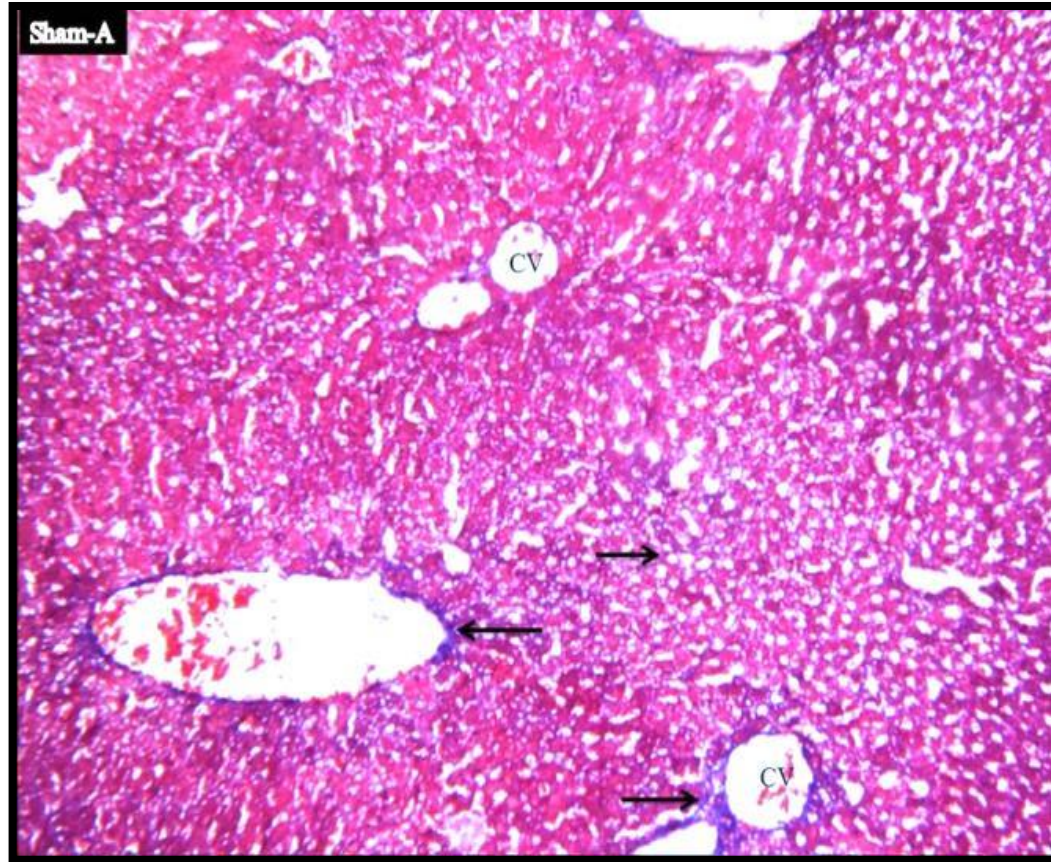


گروه HCD (رنگ آمیزی تریکروم ماسون:  
بزرگنمایی 160×)

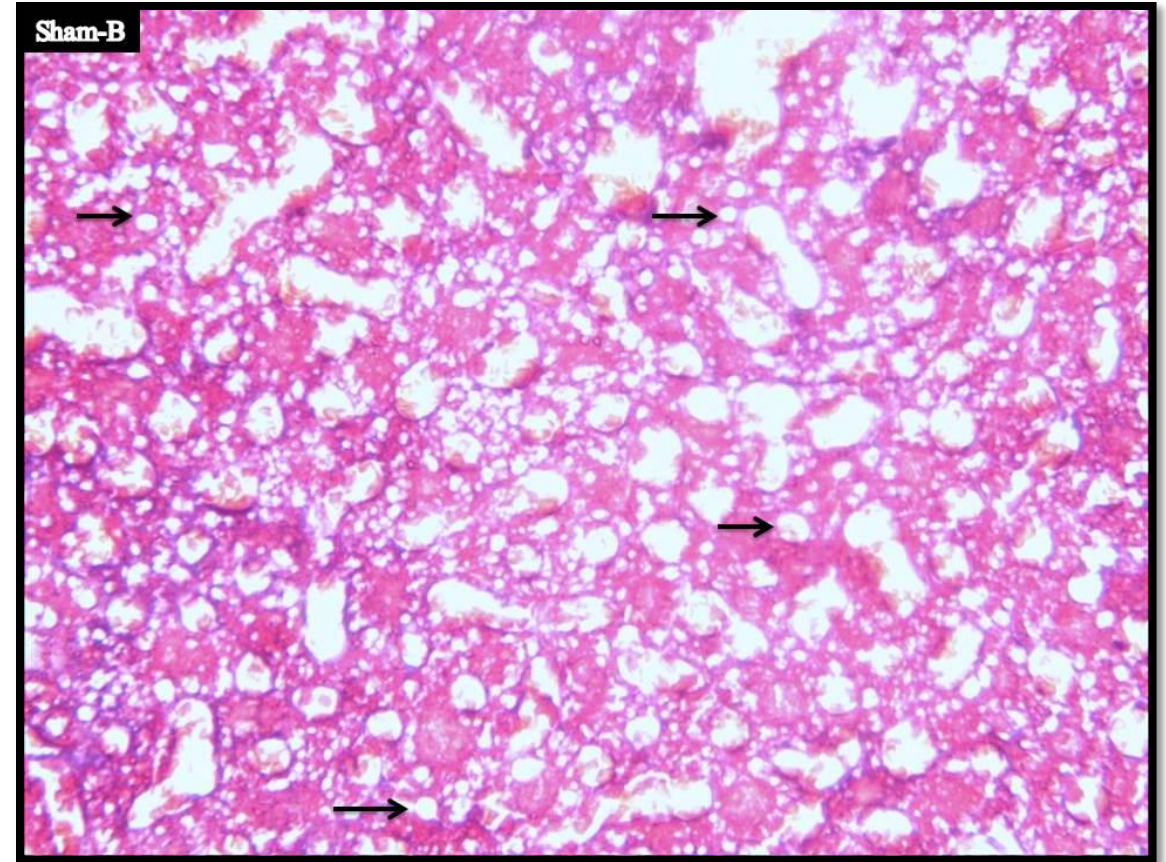


گروه HCD (رنگ آمیزی تریکروم ماسون:  
بزرگنمایی 640×)

# بررسی بافت کبد حیوانات در گروه شم



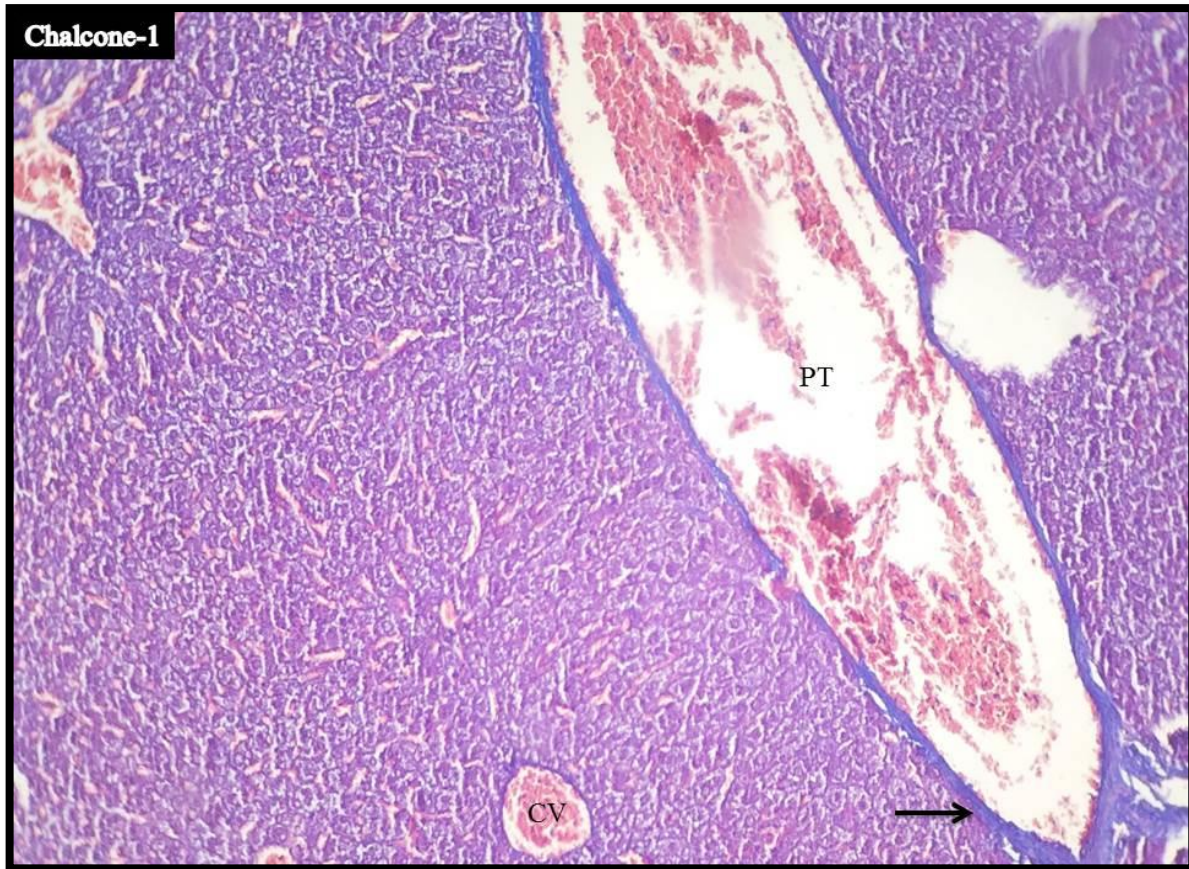
گروه شم (رنگ آمیزی تریکروم ماسون: بزرگنمایی  $\times 160$ )



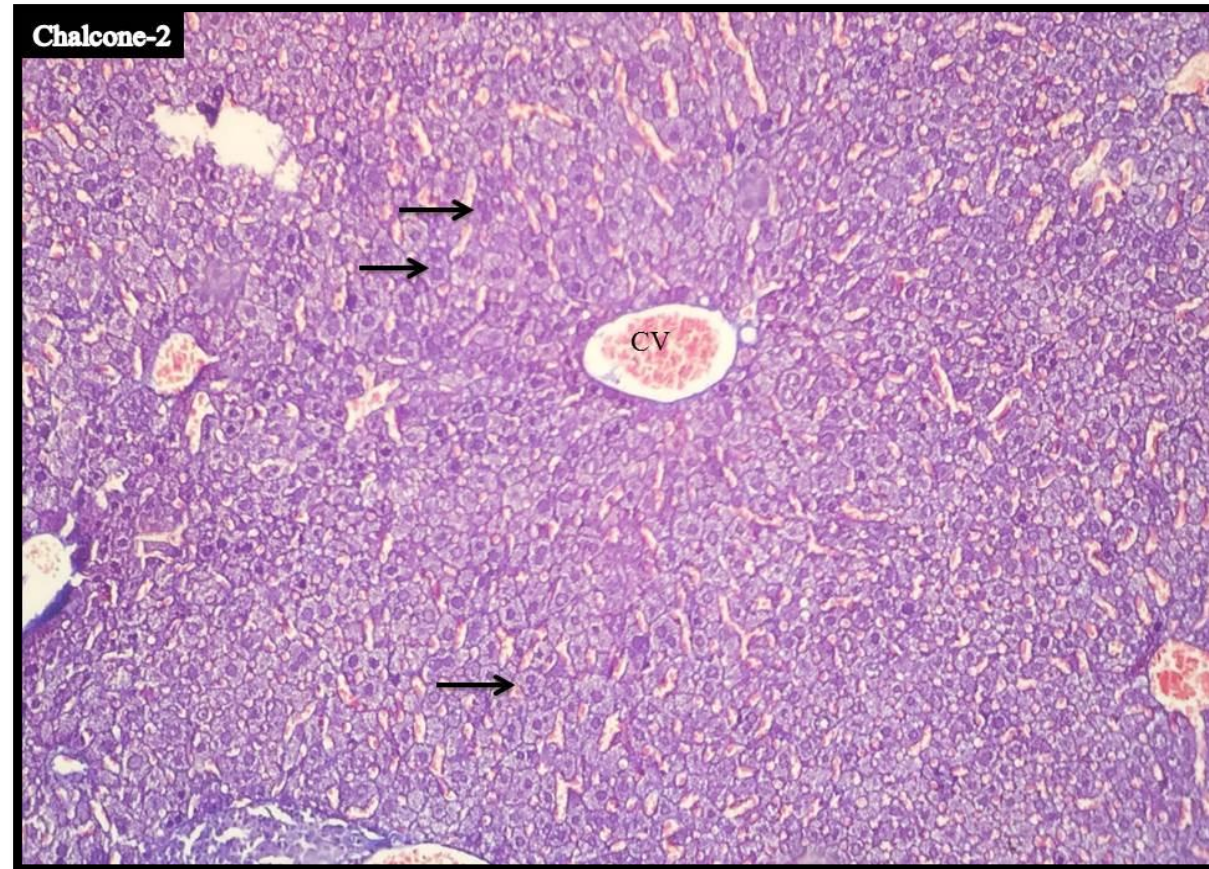
گروه شم (رنگ آمیزی تریکروم ماسون: بزرگنمایی  $\times 640$ )



## بررسی بافت کبد حیوانات در گروه Chalcone-1 و Chalcone-2

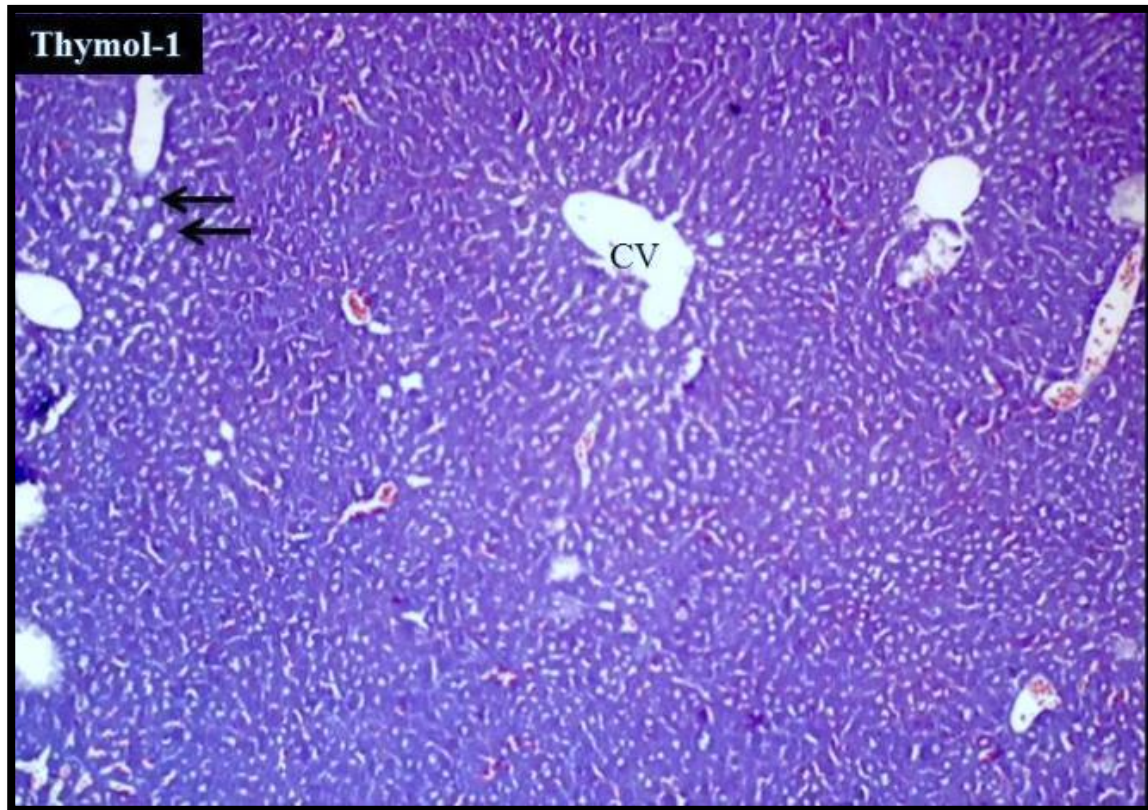


گروه Chalcone-1 (رنگ آمیزی تریکروم ماسون: بزرگنمایی  $\times 160$ )  
(دریافت کننده ترانس-چالکون با دوز 12 mg/kg)

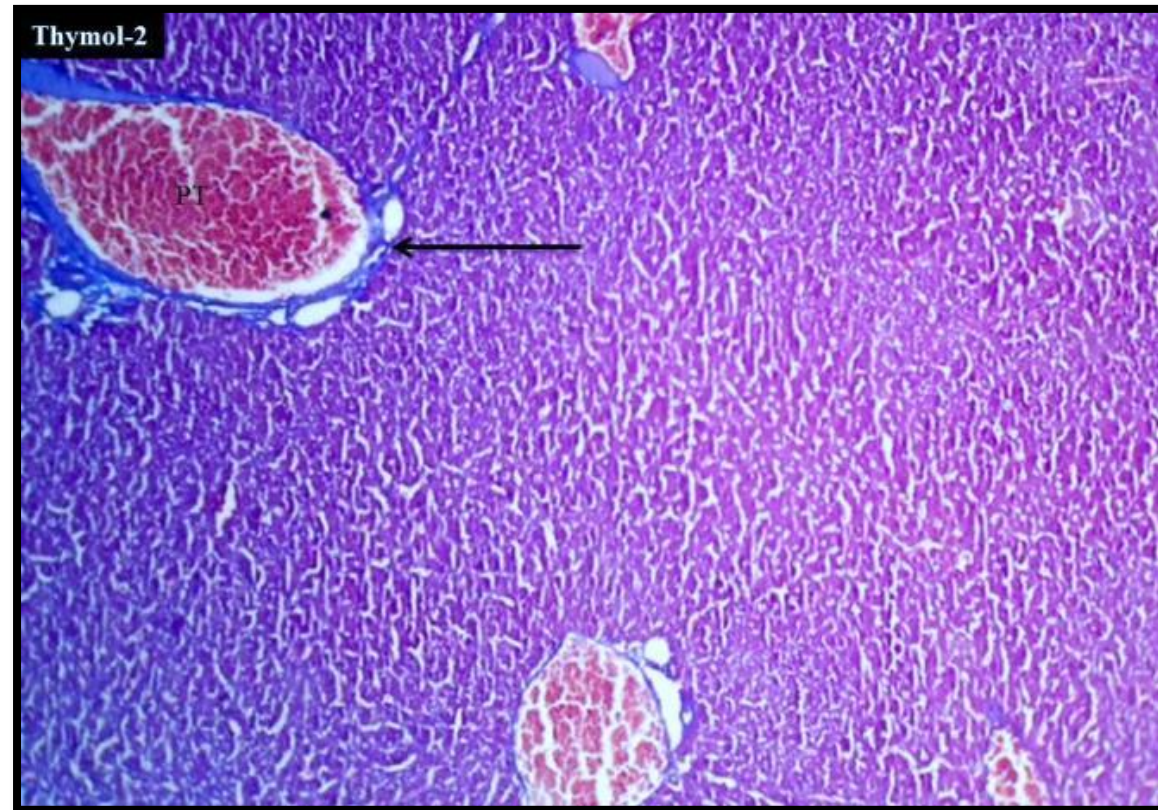


گروه Chalcone-2 (رنگ آمیزی تریکروم ماسون: بزرگنمایی  $\times 160$ )  
(دریافت کننده ترانس-چالکون با دوز 24 mg/kg)

## بررسی بافت کبد حیوانات در گروههای Thymol-1 و Thymol-2

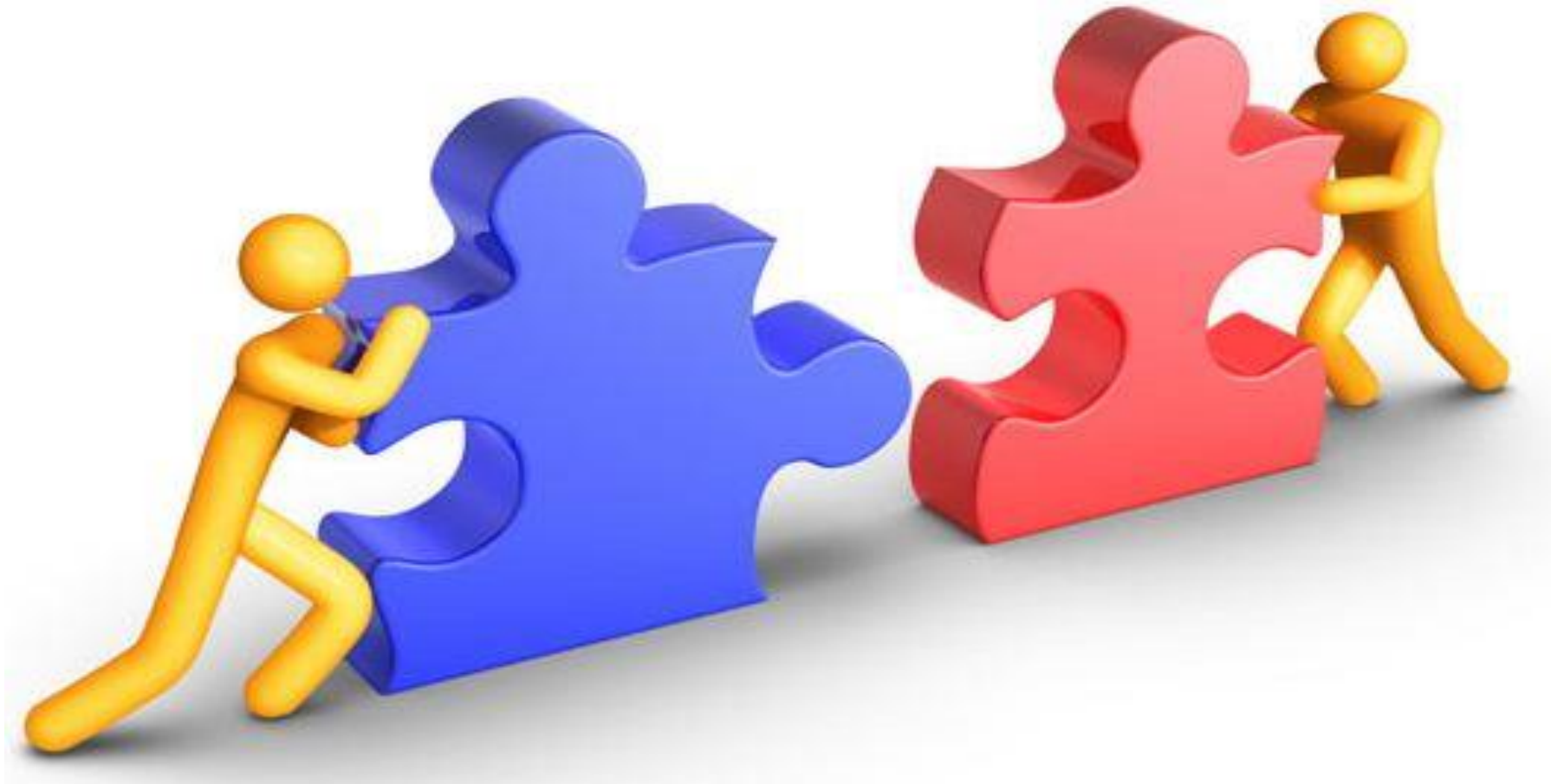


گروه Thymol-1 (رنگ آمیزی تریکروم ماسون: بزرگنمایی  $\times 160$ )  
(دریافت کننده تیمول با دوز 12 mg/kg)



گروه Thymol-2 (رنگ آمیزی تریکروم ماسون: بزرگنمایی  $\times 160$ )  
(دریافت کننده تیمول با دوز 24 mg/kg)

# بحث و نتیجه گیری



## بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر میزان وزن بدن

Kishino et al., 2006 ← چاقی ✓ ناشی از عدم تعادل میان تولید و مصرف انرژی

چاقی ← با تغییر لیپولیز و لیپوژنز ← کبد، قلب، و کلیه ها را تحت تاثیر قرار می دهد  
Musaad & Haynes  
2007

(بیماریهای سندرم متابولیک): آترواسکلروز، کبد چرب، مقاومت انسولینی، دیابت نوع ۲ و نفروپاتی

Diemen et al., 2006 ← میزان مصرف چربی در رژیم غذایی انسان و حیوان ← یک فاکتور اصلی چاقی

مطالعات متعدد ← مصرف غذای پرکلسترول و پرچرب ← وزن در حیوانات ↑

Stanton et al., 2011 ← استفاده از رژیم پرچرب + کلسترول در موشها (طی ۶، ۱۶ و ۲۶ هفته) ← منجر به چاقی

بررسی حاضر ← استفاده از HCD به مدت (12 هفته) افزایش معنی دار وزن حیوانات در همه گروهها  
پایان دوره آزمایش (پس از 18 هفته) افزایش معنی دار در وزن گروه HCD

نتایج بررسی حاضر ← ترانس-چالکون و تیمول ( 6 هفته ) ← کاهش معنی دار وزن حیوانات در مقایسه با گروه HCD  
 حذف کلسترول از رژیم غذایی گروه شم ← کاهش معنی دار وزن حیوانات گروه شم

ترانس-چالکون ← تاثیر معنی داری بر ↓ وزن بدن و پروفایل لیپیدی ( رت های دیابتی )  
 Najafian et al., 2010

به کار گیری عصاره گیاهان حاوی مشتقات چالکون ← از طریق تعدیل متابولیسم لیپیدی  
 ↓ وزن حیوانات تحت رژیم پرچرب  
 Zhang et al., 2015

تیمول ( درموشهای چاق شده با رژیم پرچرب ) ← معنی دار در وزن حیوانات  
 ↓  
 Haque et al., 2014;  
 Saravanan et al., 2015

✓ در چاقی انرژی اضافی غیر نرمال و استفاده از رژیم پرچرب ← افزایش توده چربی و افزایش قطر  
 آدیپوسیتها  
 ✓ ترکیبات طبیعی ( ترانس-چالکون و تیمول ) ← معنی دار قطر سلولهای چربی ← کاهش وزن  
 Jalalvand et al., 2015

نتایج مطالعه ما با مطالعات گذشته همسو میباشد: هر دو فلاونوئید ( ترانس-چالکون و تیمول )

احتمالاً  
 ↑ بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب و ↓ تمایز آدیپوسیتها منجر به  
 کاهش وزن

## بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر پروفایل لیپیدی

<p>مصرف رژیم غذایی پرچرب ← تغییرات دیس لیپیدی ← افزایش سطوح سرمی TC, TG, LDL, و کاهش سطح HDL ← فعال شدن انواع اکسیژن های فعال ROS</p>	<p>Noeman et al., 2011</p>
<p>غلظت طولانی مدت بالای کلسترول رابطه + با توسعه آترواسکلروز</p>	<p>Liu et al., 2010</p>
<p>افزایش TG به سبب ↑ مصرف کلسترول ← کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب ← افزایش تری آسید گلیسرول کبدی و پلازما</p>	<p>Park et al., 2004</p>
<p>افزایش سطوح HDL ← حذف کلسترول اضافی از شریان ها ← جلوگیری از آترواسکلروز افزایش سرمی LDL ← پراکسیداسیون لیپیدی ← القاء مونوسیت به ماکروفاژ ← تشکیل سلولهای کف آلود ← ترویج آترواسکلروز</p>	<p>Mohammadi et al., 2006</p>
<p>کبد نقش اصلی را در متابولیسم چربی دارد عدم تعادل میان تولید چربیها و مصرف آنها ← ایجاد کبد چرب</p>	<p>Mantena et al., 2008</p>

نتایج حاصل از این مطالعه: **مصرف HCD** ← **افزایش** سطح سرمی کلسترول و تری گلیسرید و **کاهش** معنی دار در سطح سرمی HDL-C

- ✓ بررسی های بافتی: 1. **ایجاد پلاک آتروم** در رگ آنورت پس از مدت 12 و 18 هفته
- 2. وجود ماکرووزیکول ها و میکرووزیکول های چربی و نیز **ایجاد فیبروز** در بافت کبد در حیوانات گروه

HCD و شم

ارتباط میان **↑** مصرف کلسترول و غذای پرچرب ← تشکیل پلاک قلبی و کبد چرب  
Hu et al., 2014; Xu et al., 2012

✓ مصرف ۱۰ هفته غذای پرکلسترول در موشها ← ایجاد پلاک آتروم به همراه کبد چرب  
✓ **↑** سطح سرمی تری گلیسرید و کلسترول **↓** میزان HDL به طور معنی دار  
Lohman et al., 2009

❖ نتایج بررسی حاضر با تحقیقات گذشته موافقت دارد.

✓ تیمار حیوانات با ترانس-چالکون و تیمول (6 هفته) ← کاهش تری گلیسرید و کلسترول و افزایش معنی دار HDL-C در مقایسه با گروه HCD و به صورت وابسته به دوز در مقایسه با گروه شام

تیمول ← مسئول خاصیت آنتی اکسیدانی گیاه آویشن

✓ کاهش چربی

Lee et al., 2005

Aman et al., 2013

✓ سرکوب اکسیداسیون LDL ← جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدها ← تاثیر در بهبود بیماریهای قلبی و عروقی

El-Nekeety 2011 استفاده از روغن تیمول ( ۲۹ روز) ← تاثیر بسزایی در کاهش سرمی TC ، TG

Haque et al., 2014 به کارگیری تیمول (دوز ۱۴ mg/kg) به مدت (۴ هفته) در رت های چاق ← معنی دار چربیها و میزان HDL-C ↑



Saravanan and Pari  
2015

تیمول ← از طریق بهبود وضعیت آنزیمهای موثر در متابولیسم لیپیدها اثرات آنتی هیپرلیپیدمی خود را اعمال میکند

Savel et al., 2012

LCAT ← الحاق کلسترول آزاد به HDL ← انتقال معکوس کلسترول

Saravanan and Pari  
2015

مصرف غذای پرچرب در موشها ← کاهش معنی دار LCAT و ذرات HDL استفاده از تیمول ( 5 هفته ) در رتھای دیابتی القا شده با رژیم پرچرب ← LCAT و HDL را بهبود بخشید

Wong and Schotz 2002  
Saravanan and Pari  
2015

در رژیم پرچرب ← کاهش LPL به سبب مقاومتانسولین تیمول با تاثیر بر مقاومت انسولینی ← بهبود سطح LPL

در بررسی حاضر

احتمالا تیمول از طریق ← بهبود فعالیت LCAT و لیپوپروتئین لیپاز اثرات آنتی هیپرلیپیدمی را اعمال کرده است.

تیمول ← HMG-COA ↓ ر دوکتاز: آنزیم کلیدی در متابولیسم کلسترول  
✓ تشکیل پلاک آتروم را در آئورت مهار می کند

Young et al., 2004

آنزیم (PAP: Phosphatidate phosphohydrolase):

✓ آنزیم محدود کننده در سنتز تری گلیسرید  
✓ تشکیل حلقه های لیپیدی در کبد

Young et al., 2004

تیمول با مهار فعالیت PAP ← افزایش معنی دار اکسیداسیون اسیدهای چرب کبدی در میتوکندی

Saravanan  
and Pari 2015

تیمول از طریق مهار بیان SREBP-1c ← جلوگیری از انباشتگی لیپیدها در کلیه ها و کبد موش  
چاق دیابتی

Saravanan and Pari 2016

تیمول احتمالاً با تاثیر بر  
✓ بهبود فعالیت آنزیمهای موثر در روند متابولیسم لیپیدها ← سنتز کلسترول و ذخیره  
تری گلیسرید  
✓ افزایش بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب ← کاهش ذخایر چربی کبدی  
بهبود پلاک قلبی

در تحقیق حاضر

Sharma et al., 2008

فلاونوئیدها از جمله **چالکون** و مشتقات آن ← **مه‌ار آنزیم HMG-COA** ردوکتاز ← **کاهش** سنتز کلسترول

**ترانس-چالکون** (دوز ۱۶ و ۳۲ mg/kg) در رت‌های دیابتی شده ← کاهش سرمی TG و VLDL و افزایش HDL-C

Najafian et al., 2010

مصرف **ترانس-چالکون** در موش‌های چاق (۸ هفته + دوز ۱۲ mg/kg) ← **معنی دار** میزان HDL-C و **معنی دار** تری‌گلیسرید ↓

Jalalvand et al., 2015

❖ نتایج این بررسی با یافته‌های گذشته موافقت دارد

XN: Xanthohomol **chalcone**

۱. کاهش در ترشح APO B در سلول‌های HepG2

۲. به واسطه کاهش در فعالیت DGAT ← کاهش سنتز تری‌گلیسرید در غشای سلولها

۳. کاهش در فعالیت (MTP: Microsomal triglyceride transfer protein) ← کاهش میزان انتقال تری‌گلیسرید به داخل سلول

Casaschi et al., 2004

احتمالاً **ترانس-چالکون** به واسطه ۱. مه‌ار آنزیم HMG-COA ردوکتاز ۲. کاهش در فعالیت DAGT و MTP منجر **تعدیل میزان لیپیدها** شده است.

**در بررسی حاضر**

AN07: 2-hydroxy-4-methoxy **chalcone** دارای اثرات **آنتی آترواسکلروز** است  
✓ با افزایش بیان ژن و پروتئین PPAR- $\gamma$  ← **مهار** تکثیر سلولهای عضله صاف آئورت انسان ( در معرض ox-LDL )

Liu et al., 2012

: SREBP-1

✓ تنظیم لیپوژنز با تحریک سنتز TG و اسیدهای چرب ← کنترل متابولیسم لیپیدی

: PPAR- $\alpha$

Seo et al., 2008

✓ با کاهش TG جریان خون و افزایش بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب ← **کاهش** انباشتگی چربی در کبد

AMPK

✓ در تنظیم لیپوژنز کبدی نقش دارد

✓ فعال شدن آن ← **ترویج** اکسیداسیون اسیدهای چرب

Schimmack et al.,  
2006

( LK B1: Liver kinase B1 )

✓ از طریق فسفریلاسیون AMPK ← باعث **مهار** فعالیت استیل کوآ کربوکسیلاز

بررسی اثرات مهار **مشتقات چالکونها** در مقابل **بیماری کبد چرب** در سلولهای HepG2  
استفاده از چالکونها ← کاهش تجمع چربی در سلولها  
مکانیسم مهارى : ۱. **کاهش بیان** SREBP-1

Zhang et al., 2014

۲. **افزایش بیان** PPAR- $\alpha$  از طریق فعال کردن مسیر سیگنالینگ LK B1/AMPK

عصاره Ashitaba حاوی مشتقات چالکون ( Xantoangelol + 4-hydroxiderricin 1 )

✓ این ترکیب در موشهای تحت رژیم پر چرب ← کاهش کلسترول، تری گلیسرید،

Zhang et al., 2015

✓ در بافت چربی از طریق تنظیم بیان **PPAR- $\gamma$**  و **SREBP-1**  
✓ در کبد ← از طریق بیان **فرو دست SREBP-1** ← باعث مهار لیپوژنز

✓ از طریق تنظیم فرادست **PPAR- $\alpha$**  افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب

✓ در مطالعه حاضر ← استفاده از **ترانس-چالکون** ← بهبود وضعیت لیپیدهای سرمی

✓ مطالعات بافتی ← بهبود پلاک آتروم قلبی و کبد چرب

✓ مطالعات اخیر و نتایج تحقیق حاضر ← احتمالاً **ترانس-چالکون** اثرات درمانی خود را بر آترواسکلروز + استئاتوز کبد با

توجه به مکانیسم های ذکر شده اعمال کرده است

## بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر میزان فعالیت آنزیمهای کبدی

مطالعات متعددی چاقی یک فاکتور خطر برای افزایش پراکسیداسیون چربی و کاهش فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدان

### Cytoprotective

✓ هیپرکلسترولمی ← القاء استرس اکسیداتیو ← افزایش تولید رادیکالهای آزاد

✓ کاهش فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدان

باعث آسیب غشاء سلولی

Amirkhizi et al., 2007

استرس اکسیداتیو ← به کارگیری مونوسیت ها و سلولهای T از طریق القاء کموکین ها و مولکول های چسباننده سلولی اندوتلیال ← آغاز آترواسکلروز

Demori et al., 2006

<p>افزایش استرس اکسیداتیو در نواحی حساس آتروسکلروز از رگ آئورت موش حذف رادیکالهای آزاد ← بهبود اختلال عملکرد لایه اندوتلیال</p>	<p>Haidari et al., 2010</p>
<p>تولید رادیکالهای آزاد ← ناشی از تجمع چربی در بافت کبد ↓ کبد چرب، فیروز و سیروز</p>	<p>Mohajeri 2013</p>
<p>تیمار حیوانات با رژیم غذایی پرچرب ← پراکسیداسیون لیپیدی در قلب، کبد و کلیه ↓ افزایش سطوح MDA</p>	<p>Noeman et al., 2011</p>
<p>استفاده از رژیم پرکلسترول در خرگوش و موش ← ایجاد پلاک آتروم + کبد چرب ← افزایش معنی دار در سطح MDA</p>	<p>Xu et al., 2012; Hu et al., 2013</p>
<p>❖ نتایج تحقیق ما با یافته های دیگران همسو می باشد. ✓ ایجاد پلاک آتروم و کبد چرب به همراه افزایش شاخص پراکسیداسیون لیپیدی MDA مشاهده گردید.</p>	<p>در تحقیق حاضر</p>

<p>استفاده از رژیم HCD + چاقی ← کاهش معنی دار سطح سرمی آنتی اکسیدانها (GSH + SOD) SOD:        ✓ نقش مهمی در حذف ROS مشتق از فرآیندهای پراکسیداتیو در بافت کبد</p>	<p>Liu et al., 2010;        Mohammadi 2006</p>
<p>GSH یک مولکول زیستی        ✓ حذف کننده رادیکالهای آزاد + ترمیم آسیب زیستی ناشی از آن        ✓ با تنظیم حالات اکسایشی-کاهشی پروتئین ها ← محافظت از غشاء سلولها در مقابل استرس اکسیداتیو</p>	<p>Lin and Yang 2007</p>
<p>در بررسی حاضر ← مصرف HCD در موشها: ↓ فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدان ← SOD و GSH کبدي در گروههای HCD و شم</p>	
<p>❖ نتایج تحقیق ما تاییدی بر یافته های دیگران می باشد.</p>	



<p>درمان با ترانس چالکون ← افزایش بقاء سلول و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی</p>	<p>Sikander et al., 2011</p>
<p>تیمول ← باعث مهار التهاب اثرات ضد التهابی تیمول ← وابسته به مهار آزاد شدن هیستامین</p>	<p>Fachini-Queiroz et al., 2012</p>
<p>استفاده از تیمول در رتھای چاق تحت رژیم پرچرب ( ۴ هفته با دوز 14 mg/kg ) ↓ تغییر معنی دار آنزیمهای کبدی SOD ، MDA + کاتالاز به سطوح نرمال</p>	<p>Haque et al., 2013</p>
<p>به کارگیری تیمول در موشهای آسیب دیده با CCl<sub>4</sub> ← بهبود سطوح SOD + گلوکوتاتیون پراکسیداز و کاهش معنی دار در میزان MDA ← بهبود بافت کبد</p>	<p>Al-Maleki 2010</p>
<p>✓ استفاده از تیمول و ترانس-چالکون ( در روش وابسته به دوز ) ← افزایش سطح آنتی اکسیدانهای SOD و GSH و کاهش MDA به طور معنی دار ❖ این نتایج با مطالعات گذشته موافقت دارد</p>	<p>نتایج این مطالعه:</p>

<p>استرس اکسیداتیو ناشی از پراکسیداسیون لیپیدی ← <b>کاهش</b> استحکام غشای سلولهای کبدی  در نتیجه ← آزاد شدن آنزیم های شاخص کبدی به داخل سرم  (AST, ALP, ALT) ، بیلی روبین تام و بیلی روبین مستقیم یا کونژوگه )</p>	<p>Huang et al., 2012</p>
<p>مقدار فعالیت این آنزیم ها در سرم منعکس کننده :  ✓ میزان آسیب کبدی  ✓ نشت سلولی  ✓ از دست رفتن یکپارچگی عملکرد غشای سلولهای کبدی  ✓ آنزیمهای AST و ALT (بافتهای قلب و عضله) نیز وجود دارند ← افزایش سطح سرمی آنها  نشان دهنده آسیب بافتی</p>	<p>Naik and Panda 2008</p>
<p>❖ خاصیت آنتی اکسیدانی تیمول ← اثر کاهنده آن در سطح سرمی آنزیمهای کبدی  ❖ تجویز تیمول و ترانس-چالکون ← در موشهای چاق تحت رژیم پرچرب ← کاهش  معنی دار سطح سرمی آنزیمهای کبدی</p>	<p>Janbaz et al., 2003;  Al-Maleki 2010:  Haque et al., 2013  Jalalvand et al., 2015</p>
<p>❖ کاهش سطوح سرمی آنزیم های شاخص کبدی (AST, ALP, ALT) ، بیلی روبین تام و بیلی  روبین مستقیم یا کونژوگه) با استفاده از تیمول و ترانس-چالکون نشان داد.  ❖ تاییدی بر یافته های دیگران</p>	<p>نتایج بررسی حاضر</p>

در تحقیق حاضر ←

ترانس-چالکون و تیمول

از طریق خواص آنتی اکسیدانی

افزایش فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی

کاهش پراکسیداسیون لیپیدی

اثرات درمانی بر سلولهای اندوتلیال لایه اینتیمای قلب + هپاتوسیت های کبدی

# بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر سطح سرمی گلوکز، انسولین و شاخص HOMA

✓ تاثیر مقاومت انسولینی بر ایجاد آترواسکلروز از طریق:

- ✓ افزایش فاکتورهای التهابی نظیر  $TNF-\alpha$  و  $IL-6$  ← التهاب لایه اندوتلیال
- ✓ از طریق افزایش VCAM-1 ← چسبندگی لوکوسیت ها در سلولهای اندوتلیال
- ✓ تمایز و تکثیر سلول عضله صاف

Rask-Madsen and  
Kahn 2012

❖ افراد چاق ← مقاومت به فعالیت انسولین  
اختلال در عملکرد انسولین ← مهار خروج گلوکز از کبد و افزایش گلوکز در سرم

Goossens 2008

- مقاومت انسولینی
۱. افزایش لیپولیز در بافت چربی و بافت کبدی
  ۲. افزایش سنتز اسیدهای چرب آزاد ← ایجاد کبد چرب

Chitturi et al., 2002

<p>استفاده از رژیم پرکلسترول (۶، ۱۶، و ۲۶ هفته) ← کبد چرب + فیروز کبدی چاقی ← افزایش معنی دار سطح سرمی گلوکز + انسولین + مقاومت انسولینی</p>	<p>Stanton et al., 2011</p>
<p>تغذیه با غذای پرچرب (حاوی ۶۰٪ چربی ۱۲ ماه) در موشها باعث چاقی + آسیب کبدی + تجمع کلاژن و افزایش ترشح انسولین</p>	<p>Kim et al., 2014</p>
<p>در تحقیق ما ← استفاده از رژیم HCD در موش NMRI ← باعث افزایش معنی دار در گلوکز + انسولین + شاخص HOMA در بررسی های بافتی ← ایجاد پلاک آتروم، وجود حلقه های چربی + فیروز در گروه های HCD و شم</p> <p>❖ نتایج بررسی حاضر با مطالعات گذشته در یک راستا است.</p>	
<p>آنالیزهای آماری ← استفاده از ترانس-چالکون و تیمول ← کاهش معنی دار در سطح سرمی گلوکز + انسولین + شاخص HOMA</p>	
<p>ترانس-چالکون و تیمول ← یک مهارکننده رقابتی آلفا آمیلاز</p>	<p>Jalalvand et al., 2015</p>
<p>اثر هیپوگلیسمیک ترانس-چالکون در رت های دیابتی ← کاهش سطح سرمی گلوکز + انسولین</p>	<p>Najafian et al., 2010</p>

<p>چالکون ← تحت تاثیر مسیرهای کربوهیدرات ← تاثیرات هیپوگلیسمی</p>	<p>Cazarolli et al., 2013</p>
<p>از طریق مسیرهای وابسته به آدیپونکتین ← اثرات حساسیت به انسولین</p>	<p>Horiba et al., 2010</p>
<p>به کارگیری عصاره برگ مرزه ( حاوی تیمول + کارواکرول ) ۱. کاهش معنی دار قند خون ← از طریق مهار مسیر وابسته به آنزیم آلفا آمیلاز</p>	<p>Kemertelidze et al., 2012</p>
<p>۲. تاخیر در جذب کربوهیدرات ها ← کاهش معنی دار غلظت گلوکز خون بعد از صرف غذا</p>	<p>Zhang et al., 2012</p>
<p>اثرات ضد هیپرگلیسمی تیمول در موشهای دیابتی ناشی از چاقی ( ۵ هفته ) کاهش معنی دار گلوکز + انسولین + شاخص HOMA</p>	<p>Saravanan et al., 2015</p>
<p>در بررسی حاضر احتمالاً استفاده از ترانس-چالکون و تیمول ← مهار آنزیم آلفا آمیلاز ← کاهش سرم انسولین + گلوکز ← منجر به کاهش مقاومت انسولینی احتمالاً ترانس-چالکون و تیمول با اثرات آنتی هیپرگلیسمی خود بر متابولیسم انرژی سلولی تاثیر گذاشته و بدین طریق در بهبود پلاک آتروم و کبد چرب موثر واقع شدند.</p>	

# بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر بیان ژن و سطح سرمی آدیپونکتین

آدیپونکتین در انسان ← هورمون حساس کننده انسولینی + محافظ عروق + پروتئین ضد التهابی

Robinson et al., 2011

سطوح پلاسمایی آدیپونکتین ← رابطه معکوسی  
❖ آترواسکلروز + چاقی + مقاومت انسولینی + کبد چرب + دیابت نوع ۲

Kadowaki and Yamauchi 2005

در افراد چاق ← کاهش میزان بیان آدیپونکتین ← افزایش در سطوح سیتوکین های التهابی (نظیر TNF- $\alpha$  و IL-6)

Aprahamian and Sam 2011

➤ اثرات ضد آترواسکلروزی آدیپونکتین:  
✓ سرکوب تغییر شکل ماکروفاژها به سلولهای کف آلود  
✓ مهار بیان مولکولهای چسبنده شامل ICAM-1, VCAM-1 و E-Selectin  
✓ مهار TNF- $\alpha$  به وجود آمده از طریق مسیر NF- $\kappa$ B  
✓ تنظیم فرادست PPAR- $\gamma$

Kadowaki et al., 2006

آدیپونکتین در کبد:

کاهش آنزیم گلوکز ۶ فسفاتاز ← سرکوب گلوکونئوژنز کبد ← افزایش بتااکسیداسیون  
اسیدهای چرب ← کاهش ذخیره TG در هپاتوسیت ها و جلوگیری از چربی کبدی ← افزایش حساسیت انسولین

Yao et al., 2011

استفاده از HCD در موشها ← کاهش سطح سرمی آدیپونکتین + سرم HDL-C + افزایش سطوح  
لیپیدهای پلاسمایی + مقاومت انسولینی + وزن

Ling et al., 2014

نتایج حاصل از تحقیق ما با بررسی های گذشته مطابقت دارد.

طی تحقیق حاضر ← HCD ← کاهش معنی دار در بیان ژن + سطح سرمی آدیپونکتین  
تجویز ترانس-چالکون در هر دو دوز (12 و 24 mg/kg) و تجویز تیمول به صورت وابسته به دوز (24 mg/kg)

افزایش معنی دار در بیان ژن آدیپونکتین و سطح سرمی آن



✓ **Naringenin chalcone** ← افزایش بیان ژن + ترشح آدیپونکتین از آدیپوسیت ها از طریق افزایش بیان گیرنده Adipo R2

Horiba et al., 2010

✓ احتمالاً **ترانس-چالکون** ← افزایش تعداد رسپتور ← **فعال** شدن مسیر آدیپونکتین

**تیمول** ( در دوزهای ۲۰ و ۴۰ mg/kg ) در موشها ( ۵ هفته ) ← **افزایش** معنی دار سرم آدیپونکتین + تعدیل در فاکتورهای مرتبط با سندرم متابولیک + بهبود بافت کبد

Saravanan et al., 2015

اثرات ضد التهابی **تیمول** ← **افزایش** معنی دار سطح سرم آدیپونکتین + کاهش فاکتور التهابی TNF- $\alpha$

Jalalvand et al., 2015

نتایج بررسی ما موید یافته های گذشته است.

در این تحقیق ← **احتمالاً** ترانس-چالکون و تیمول ← **با افزایش** در بیان ژن + سرم آدیپونکتین ← **کاهش** فاکتورهای التهابی ناشی از تغذیه با رژیم پرکلسترول ← **درمان** آترواسکلروز + فیبروز کبدی

## بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر سطح سرمی لپتین

<p>لپتین (هورمون مشتق از بافت چربی) ✓ در تنظیم جذب غذا + مصرف انرژی ✓ سطوح لپتین ارتباط مستقیمی ← با سیتوکین های التهابی مانند TNF-<math>\alpha</math> و IL-6</p>	Soodini 2004
<p>➤ به کارگیری لپتین در کشت سلولی ← القاء لیپولیز + مهار لیپوژنز در آدیپوسیت ها ➤ افراد چاق به تولید لپتین درون زا ← غیر حساس □ اعمال اصلی لپتین: ✓ مهار اشتها + کاهش بتا اکسیداسیون اسید های چرب + افزایش قند خون + افزایش وزن چربی بدن</p>	Lee et sl., 2011
<p>هیپرلپتینمی ← باعث گسترش کبد چرب</p>	Aleffi et al., 2005
<p>استفاده از رژیم پرچرب در موشها ← افزایش سطوح لپتین پلاسما افزایش در میزان لپتین ← رابطه مستقیم ← افزایش لیپیدهای خون + مقاومت انسولینی + کبد چرب + آترواسکلروز</p>	Kim et al., 2014

در نتایج حاصل از مطالعه ← مصرف غذای پرکلسترول ← افزایش معنی دار سطح سرمی لپتین گروههای HCD و شم درمان با ترانس-چالکون و تیمول وابسته به دوز (۲۴ mg/kg) ← کاهش معنی دار سطوح لپتین سرم

Saravanan et al., 2015 استفاده از تیمول در موشهای چاق دیابتی ← کاهش سطح سرمی لپتین + بهبود کبد چرب

در موشهای چاق چالکون ← کاهش سطوح لپتین

❖ نتایج ما با مطالعات گذشته در توافق است

Jalalvand et al., 2015

احتمالا ترانس-چالکون و تیمول با ← کاهش سطوح لپتین ← کاهش اشتها و وزن ← بهبود پلاک آتروم + کبد چرب

# نتیجه گیری

❖ در این مطالعه اثرات ترانس-چالکون و تیمول

□ از طریق تنظیم فرادست سطح سرمی و بیان ژن آدیپونکتین

□ افزایش میزان آنزیم های آنتی اکسیدان

□ تنظیم فرودست سرم لپتین

□ تعدیل در پروفایل لیپیدی و با بهبود شاخص مقاومت انسولینی

□ اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی خود را به انجام رسانده ← بهبود پلاک آتروم، فیروز کبدی و کبد چرب

✓ با توجه به اهمیت بیماریهای قلبی-عروقی و فقدان نسبی داروهای مناسب جهت درمان فیروز و کبد چرب، اثرات ترانس-چالکون و تیمول جالب توجه بوده و می توانند در آینده به عنوان داروهای موثر در نظر گرفته شوند.

## پیشنهادات

1. بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر تعداد سلول های پیش التهابی T-helper 1 و نیز سیتوکین های التهابی  $\text{INF-}\gamma$  و  $\text{IL-2}$  در حیوانات مبتلا به آترواسکلروز
2. بررسی اثرات ترانس-چالکون بر میزان بیان فاکتورهای موثر در روند متابولیسم لیپوپروتئین ها و آپولیپروتئین ها طی روند آترواسکلروز و کبد چرب
3. بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر میزان بیان فاکتور التهابی  $\text{CRP}$  و نیز میزان آزادسازی نیتریک اکسید و آنزیم موثر در سنتز آن (eNOS) در حیوانات مبتلا به آترواسکلروز
4. بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر میزان بیان  $\text{PPAR-}\alpha$  و نیز فاکتورهای موثر در مسیر سیگنالینگ  $\text{PPAR-}\alpha$  در حیوانات مبتلا به کبد چرب
5. بررسی اثرات ترانس-چالکون و تیمول بر میزان بیان فاکتور رشد مشتق از پلاکت  $\text{PDGF}$ ، فاکتور رشد فیبروبلاست  $\text{FGF-2}$  و  $\text{TGF-}\beta$  در طی روند آترواسکلروز در حیوانات تحت رژیم پر کلسترول.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Pharmacological Reports

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pharep](http://www.elsevier.com/locate/pharep)



Original research article

### Effect of *trans*-chalcone on atheroma plaque formation, liver fibrosis and adiponectin gene expression in cholesterol-fed NMRI mice



Leyla Karkhaneh<sup>a</sup>, Parichehreh Yaghmaei<sup>a,\*</sup>, Kazem Parivar<sup>a</sup>, Majid Sadeghizadeh<sup>b</sup>, Azadeh Ebrahim-Habibi<sup>c,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>b</sup> Department of Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

<sup>c</sup> Biosensor Research Center, Endocrinology and Metabolism Molecular-Cellular Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>d</sup> Endocrinology and Metabolism Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 4 October 2015

Received in revised form 8 March 2016

Accepted 8 March 2016

Available online 18 March 2016

Keywords:

#### ABSTRACT

**Background:** *Trans*-chalcone is the precursor molecule to flavonoids and possesses antioxidant and anti-inflammatory properties. This study aimed to evaluate the effects of *trans*-chalcone on atheroma plaque formation and the relevant biochemical parameters in high cholesterol diet (HCD)-fed NMRI mice.

**Methods:** Fifty male NMRI mice were divided into 5 groups ( $n = 10$  per group): control (received a normal diet); HCD (received an additional 2% cholesterol for 18 weeks); sham (received a HCD for 12 weeks and were then shifted to a normal diet and *trans*-chalcone vehicle (sunflower oil) for 6 weeks), and two



Advertisement

- Guide for Authors
- Submit Your Paper
- Order Journal
- View Articles

### Journal Metrics

Source Normalized Impact per Paper (SNIP): **0.820**

SCImago Journal Rank (SJR): **0.622**

Impact Factor: **1.928**

5-Year Impact Factor: **2.206**



### Stay up-to-date

Register your interests and receive email alerts tailored to your needs  
[Click here to sign up](#)

*Pharmacological Reports* publishes articles concerning all aspects of **pharmacology**, dealing with the **action of drugs** at a **cellular** and **molecular level**, and papers on the relationship between molecular structure and **biological activity** as well as **reports on compounds** with well-defined **chemical structures**.

*Pharmacological Reports* is an open forum to disseminate recent developments in: **pharmacology**, **behavioural brain research**, **evidence-based complementary biochemical pharmacology**, **medicinal chemistry and biochemistry**, **drug discovery**, **neuro-psychopharmacology** and **biological psychiatry**, **neuroscience and neuropharmacology**, **cellular and molecular neuroscience**, **molecular biology**, **cell biology**, **toxicology**. **Studies of plant extracts are not suitable for Pharmacological Reports.**

Original research articles, reviews and short communications are welcomed. The journal guarantees rapid publication of accepted papers that comprises a dedicated fast acceptance and publication track for high profile articles...

[Read more](#)

This journal supports the following content innovations

- [AudioSlides](#)
- [Interactive 3D Models](#)
- [Interactive Network Viewer](#)
- [Virtual Microscope](#)

سپاس خدای را که

سخنوران، در ستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت های او ندانند و کوشندگان، حق او را  
مگزاردن نتوانند.

حال که با عنایت خداوند متعال، تحقیق بر روی این رساله به پایان رسیده است، بر خود لازم  
میدانم از تمامی بزرگوارانی که در این امر مریاری نمودند تسکیر و قدردانی نمایم.





باساس فراوان

• از اساتید راهنمای گرامتقدم، سرکار خانم دکتر نغمایی و سرکار خانم دکتر حسینی که بی دریغ به ما گرد خویش ذوق بخشیدند و شوق نوشتن این رساله را در نهاد من برانگیختند صمیمانه سپاسگزارم.

photo-aks.com



• از اساتید بزرگوارم، جناب آقای دکتر ریور و جناب آقای دکتر صادقی زاده که از راهنمایی‌های ایشان بسیار بهره بردم کمال تشکر را دارم.

از، سبب محترم داوران

• سرکار خانم دکتر خاکپور سرکار خانم دکتر خسروی  
• سرکار خانم دکتر عیدی

• و ناظر محترم جلسہ سرکار خانم دکتر حیاتی  
بسیار سپاسگزارم



• بهترین از دوست عزیزم خانم دکتر آل ابراهیم که همیشه در حال یاری ام نمودن صمیمانه پاسخگوارم.



• این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران تقدیم می‌نمایم به

• محضر ارز شمنیدر و مادر عزیزم به خاطر همه‌ی تلاشهای محبت‌آمیزی که در دوران مختلف زندگی ام انجام داده‌اند و با مهربانی چگونه زیستن را به من آموخته‌اند.

• و به خواهران عزیزم فاطمه و کیمیا



# تشکر و قدردانی



