

بررسی اثر روی بر پلاکهای آترواسکلروز آئورت در موش صحرائی نر

دکتر پریچهر یغمایی^{۱*}، دکتر کاظم پریور^۱، بهاره محمدی نوین^۲

چکیده

Experimental study of zinc effects on the atherosclerotic plaques of aorta in male rat

Yaghmaei, P.¹, Parivar, K.¹, Mohammadi Novin, B.²

1-Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Science & Research Branch, Tehran, Iran

2-Student of Master Sciences of Animal Physiology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Science & Research Branch, Tehran, Iran

Atherosclerosis is the main cause of disability and death in developing countries. Atherosclerosis can effect different parts of the circulatory system and produce special clinical signs. The disease can obstructs coronary vessels and produce cardiac angina and cardiac or brain infarction. In this study, male Wistar rats weighting 250-300 gr were kept under hypercholesterole diet (%2.5 cholesterol) for four weeks (N=6). After confirmation of hypercholesterolemia the experimental group was given Zn (ZnSo₄) for 6 weeks with doses of 25 mg/kg, 35 mg/kg, 45 mg/kg doses. Microscopic histological sections were prepared using H&E staining method. Histological studies showed increase of local cholesterol plaques in intima of aorta by using cholesterol in diet of male rats and also in Atherosclerotic lesion, smooth muscles were proliferated. It may be concluded that lipoprotein cause release of growth factors and cytokines from blood vessel walls. It is suggested that these factors induce smooth muscle cell division and increase production of extra cellular matrix. The experiment showed although experimental 25 mg/kg dose of Zn tended to elimination of atherosclerosis plaques, but in dose of 35 mg/kg no any plaque was observed. However, in dose of 45 mg/kg some atherosclerosis plaques were observed. It is concluded that zinc may have some effect on the recovery of cardiovascular diseases.

Key words: Cholesterol rich food, Atherosclerosis plaque, Rat, Zinc sulfat

بیماری آترواسکلروز علت اصلی مرگ در کشورهای توسعه یافته است. آترواسکلروز می تواند بخشهای مختلف سامانه گردش خون را گرفتار کند و تظاهرات بالینی خاص ایجاد نماید. این بیماری می تواند عروق کرونر را مسدود کند و سبب انفارکتوس میوکارد و انژین قلبی شود و یا شریان هائی که به سامانه عصبی مرکزی خون می رسانند را درگیر سازد و سکتة مغزی به وجود آورد. در تجربه حاضر برای هر یک از گروه های شم و گروه های تجربی ۶ سر موشهای صحرائی نر نژاد wistar با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم تحت رژیم غذایی پر کلسترول (۲/۵٪ کلسترول) به مدت ۴ هفته قرار گرفتند. پس از اطمینان از بالا بودن کلسترول پلاسما گروههای تجربی روی (Zn) را به صورت سولفات روی به مدت ۶ هفته با دوز های ۲۵، ۳۵، ۴۵ mg/kg دریافت کردند. سپس مقاطع بافتی میکروسکوپی از آئورت و عروق کرونری تهیه شد و رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین انجام گرفت. در بررسی های هیستولوژیکی آئورت و عروق کرونر مشخص گردید کلسترول خوراکی در موش صحرائی نر باعث افزایش موضعی لیپوپروتئین ها در بخش داخلی آئورت شده است. همچنین در ضایعات آترواسکلروتیک، سلول های عضلانی صاف تکثیر یافته اند. احتمالاً کلسترول سبب رها شدن فاکتور رشد و سایتوکاین ها از سلول های دیواره عروق گردیده است، پیشنهاد می شود این فاکتورها می توانند تکثیر سلولهای عضلانی صاف و تولید ماتریکس خارج سلول را القا نمایند. در این بررسی نیز مشخص شد که دوز ۲۵ mg/kg Zn باعث کاهش تعداد پلاک ها می شود. ولی دوز ۳۵ mg/kg روی بسیار مناسب تر است بطوریکه در این دوز هیچ پلاکی مشاهده نشده است. در دوز ۴۵ mg/kg روی در تعدادی پلاک دیده شده است. بنابراین روی می تواند در بهبود بیماریهای قلبی عروقی موثر باشد.

واژگان کلیدی: غذای پر کلسترول، پلاک آترواسکلروز، موش صحرائی نر، سولفات روی

مقدمه

امروزه درباره علت بروز آترواسکلروزیس چندین فرضیه وجود دارد که به نظر می رسد غلظتهای بالای چربیهای پلاسما مهمترین عامل در بروز آترواسکلروزیس می باشد (۱). بر طبق این تئوری غلظتهای بالای کلسترول سرم به شکل LDL به بافت ماهیچه ای سرخرگها متصل

می گردد (۱۵). صدمه به سطح سلولهای اندوتلیال لایه داخلی (Intima)، منجر به تغییر نفوذپذیری جداره رگها شده و اجزاء سرم، پلاکتها و لیپو پروتئین ها وارد بستر اینتیمای می شوند و با مهاجرت LDL- کلسترول و

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

گیرنده ترنسفرین (CD71) که گاهی با نام T9 نیز شناخته می شود، نفوذ روی را همانند آهن بالا می برد. گیرنده ترنسفرین ۹۵ کیلودالتون می باشد و در متابولیسم آهن و رشد سلول و احتمالاً انتقال روی نقش دارد. اطلاعات مستندی مبنی بر اینکه CD71 یک گیرنده روی است وجود ندارد. مهمترین منبع روی گوشت قرمز می باشد. تخم مرغ، آجیل ها و فراورده های شیر مثل ماست و پنیر نیز از نظر تأمین روی در درجه بالایی قرار دارند (۳). کمبود روی نتایج جدی برای سلامت انسان دارد، که شامل موارد زیر می باشد:

- نقص سیستم ایمنی و نتیجتاً افزایش شیوع عفونت های کودکانی مثل اسهال (diarrhea) و ذات الریه (pneumonia)
- کاهش رشد و نمو نوزادان، کودکان و نوجوانان (۳)

مواد و روش کار

مواد و لوازم بکار برده شده:

تعداد ۳۶ سر موش صحرایی (Rat) نر از نژاد ویستار با وزن حدود ۲۵۰ گرم از انستیتو پاستور خریداری گردید. برای تهیه غذای پر چرب، به غذای معمولی کلسترول محلول در اسید اولئیک به میزان ۲/۵ درصد اضافه گردید. کلسترول با نام Choleste-(5)-ol-(3)-Ben (مرک آلمان) در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفت. سایر موارد بکار برده شده، شامل اسید اولئیک، سولفات روی (Zn So4)، اتر و کیت های اندازه گیری (کلسترول، تری گلیسرید، LDL، HDL) بود.

روش کار:

تعداد ۶ سر موش به عنوان گروه اول (Control) در نظر گرفته و به آنها غذای معمولی بدون افزودن کلسترول داده شد. گروه دوم (Sham-1)، گروه سوم (Sham-2) و ۳ گروه تجربی (Experimental) شامل گروه چهارم یا تیمار-۱ (E-1)، گروه پنجم یا تیمار-۲ (E-2) و گروه ششم یا

مونوسیتها به دیواره لایه ایتیمیا، LDL به دام افتاده و در دیواره رگها می تواند تحت تاثیر عواملی از جمله اکسیداسیون قرار گیرد (۱۵ و ۵). LDL اکسید شده (oxLDL) توسط ماکروفاژهای دیواره سرخرگها شناسایی شده و جذب می شوند، وجود ماکروفاژهای غنی از لیپید (foam cells) در دیواره سرخرگها یکی از ویژگیهای مهم آترواسکلروزیس است، مدارک زیادی وجود دارد که نشان می دهد تغییر شکل اکسیداتیو ذرات LDL دارای اهمیت اساسی در پیشرفت آترواسکلروز است و کاهش لیپیدهای پلازما عامل مهمی در پیشگیری از آترواسکلروز می باشد (۱ و ۵). رابطه مستقیم بین کم کردن لیپیدهای پلازما و کم شدن پیشرفت آترواسکلروز توسط آنژیوگرافیهای مکرر به اثبات رسیده است (۹). بر طبق مطالعات انجام شده کاهش کلسترول به میزان ۱٪ با کاهشی معادل ۲٪ در بروز بیماریهای عروق کرونری همراه است (۹). امروز به نقش عناصر کمیاب در درمان هیپرلیپوپروتینمی توجه زیادی می شود، که در این بررسی ما به تحقیق در مورد اثرات فلز روی به عنوان یک عنصر کمیاب ضروری بر میزان لیپیدهای پلازما پرداخته ایم. روی در سیستم های بیولوژیک فقط به صورت دو ظرفیتی دیده می شود که به علت پر بودن اربیتال d الکترونی آن می باشد (۶ و ۷). مقدار کل روی بدن حدود ۲/۳-۱/۴ گرم در یک شخص ۷۰ کیلوگرمی می باشد که مقدار آن در بین عناصر نادر (Trace Element) بعد از آهن قرار دارد (۱۶). وضعیت سلامتی و سن، فاکتورهای مهم در جذب روی هستند، جذب روی وابسته به غلظت آن در رژیم غذایی روزانه است (۱۴). روی اگزوزن به درون سلول بسیار سریع وارد می شود. گرچه مکانیسم ورود روی به سلول مشخص گردیده و انتقال دهنده های روی نیز در سیستم عصبی گزارش شده و همچنین نشان داده شده است که انتقال دهنده ها می توانند ذخایر روی بین سلولی را مهار کنند اما هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان دهد انتقال دهنده ها در جذب روی به کار برده می شوند. گزارش شده که

درونی و میانی به خوبی از هم قابل تشخیص بودند. ایجاد پلاک های آترواسکلروتیک در لایه درونی باعث ضخامت این لایه شده ، در حالیکه لایه میانی نیز حالت گسسته پیدا کرده و نظمی که این لایه در گروه کنترل نشان می داد، از بین رفته است. در گروه های Sham قطر رگهای کوچک بسیار کمتر شده و احتمالاً رژیم کلسترولی بر روی ضخامت میانی تأثیر گذاشته و باعث تنگ شدن دهانه رگ می شود. در لایه درونی نیز بی نظمی مشاهده می شود، احتمالاً پلاکهای موجود در لایه درونی باعث این پراکندگی و بهم ریختگی شده است. قطع کلسترول تا پایان دوره آزمایشی در گروه Sham-2 نتوانسته است اختلال ایجاد شده در جداره رگها را بر طرف کند. نگاره ۲ و ۳ این اختلالات را به خوبی نشان می دهد. گروه تیمار- ۱ (E-1) که با دوز ۲۵mg/kg روی تیمار شده اند، در اکثر رگها دارای برآمدگی (پلاک های آتروم) می باشند. پلاک های آتروم دیده شده در این گروه آزمایشی به طور کاملاً مشابه در گروه های Sham-1 و Sham-2 می باشد ، با این تفاوت که تعداد این پلاک ها در گروه E-1 در هر رگ یک عدد است و با گروه های Sham از نظر تعداد پلاک ها متفاوت است. نگاره ۴ تأییدی بر این موارد است. در گروه E-1 عروق کوچک قطری کم دارند ولی این قطر نسبت به گروه Sham بیشتر بوده و لایه درونی و میانی ضخامت کمتری دارد (نگاره ۵). در گروه E-2 که با دوز ۳۵mg/kg روی تیمار شده اند، دیواره رگهای بزرگ مثل آئورت و شریان ریوی کاملاً طبیعی است و هیچ تفاوتی از نظر بافتی در لایه درونی و میانی نسبت به گروه کنترل دیده نمی شود (نگاره ۶). عروق کوچک در گروه E-2 قطری طبیعی دارند (نگاره ۷). بررسی های بافت شناسی در گروه E-3 که با دوز ۴۵mg/kg روی تیمار شده اند، لایه میانی دارای نظم کامل بوده ولی درچندین نمونه پلاک دیده شده است. تفاوت مشاهده شده در این پلاک ها وجود نظم بیشتر و عدم وجود حفره در بین سلولهای پلاک است (نگاره ۸). عروق کوچک

تیمار-۳ (E-3) به مدت چهار هفته در معرض رژیم غذایی کلسترولی قرار گرفتند (یعنی محلول کلسترول ۲/۵٪ در اسید اولئیک) مواد غذایی به کمک لوله مهری به حیوانات خورانده می شد. بعد از پایان این دوره ، گروه Sham-1 همچنان کلسترولی می شوند. گروه Sham-2 گاوژ با سالین (NaCl)، گروه E-1 گاوژ روی با دوز ۲۵ mg/kg وزن بدن، گروه E-2 گاوژ روی با دوز ۳۵ mg/kg، گروه E-3 روی با دوز ۴۵ mg/kg دریافت می نمایند که به صورت روزانه و به مدت ۶ هفته صورت گرفت. پس از پایان مدت تیمار، آئورت را از بدن حیوان جدا کرده و بعد از قرار دادن برای مدت ۲۴ ساعت در فیکساتور بوئن، به روش معمول قالبهای پارافینی آماده و به روش هماتوکسیلین و اتوزین (H&E) رنگ آمیزی شده و مورد مطالعه با میکروسکوپ نوری قرار گرفت، همچنین پس از پایان این دوره خونگیری از موشها انجام گرفته و بوسیله کیت های مخصوص میزان CHOL و LDL سرم آنها اندازه گیری و با نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل اماری قرار گرفت.

نتایج

نتایج مطالعات هیستولوژیکی نشان داد که مصرف کلسترول به میزان ۲/۵٪ در اسید اولئیک که در طی دو روش (گاوژ کردن و مصرف غذای آغشته به کلسترول) به صورت متوالی انجام گرفت، باعث ایجاد پلاک های آترومی در جداره عروق کرونری و آئورت می شود. این حالت که به صورت برآمدگی در جداره رگهای قلب دیده می شود به خوبی در نگاره های مربوط به گروه های Sham قابل رؤیت است. دیواره آئورت در گروه کنترل فاقد پلاک های آتروم بوده و حالت کاملاً طبیعی جداره رگ را در این گروه گزارش کرده است. نگاره ۱ جداره رگ را در گروه کنترل نشان می دهد. در گروه های Sham-1 و Sham-2 دو لایه

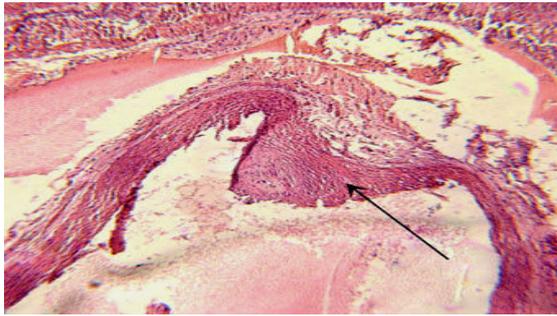


Fig..2: Aortic wall in sham 1 group. Mag x 100 (atherosclerotic plaque in intima and disorganization in media are seen)

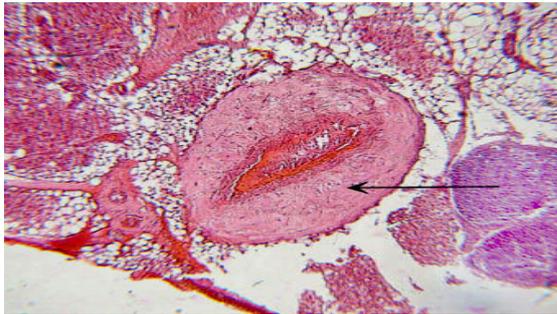


Fig.. 3: Arterial Wall in Sham-1 group Mag x400(Thickening of intima, and decreasing of lumen are observed)

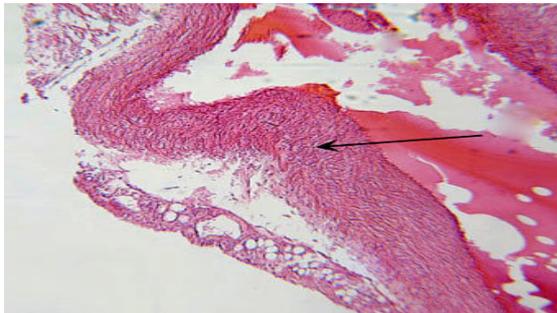


Fig. .4 : Aortic Wall in E-1 Group Mag x100 (Plaques in inner layer are observed)

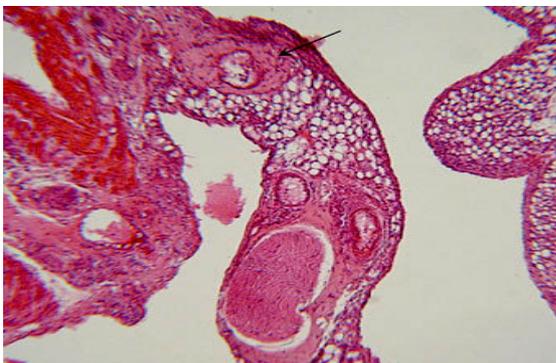


Fig.. 5: Arteriole wall in E-1 group Mag x100 (Thickening of intima is observed)

در گروه E-3 تشکیل پلاک را در درونی نشان می دهند، این در صورتی است که میانی از نظم کامل برخوردار است (نگاره ۹). گروه های تجربی (E-1، E-2، و E-3) کاهش معنی داری ($P < 0.001$) را در میزان CHOL نسبت به گروه Sham-1 و کنترل نشان می دهند. پس کمترین مقدار روی آزمایش شده (E-1) برای این کاهش کافی است (نمودار ۲). گروه های تجربی در میزان LDL نیز نسبت به گروه Sham-1 کاهش دارند ولی در مقایسه با گروه کنترل فقط E-1 افزایش معنی داری ($P < 0.05$) را نشان می دهد که بیانگر این مطلب است که گروه E-1 LDL را در Sham-1 کاهش می دهد ولی نمی تواند میزان آن را به گروه کنترل برساند. پس روی با دوز ۳۵ و ۴۵ میلی گرم در هر کیلو روی برای کاهش LDL تا حد گروه کنترل مناسب تر است (نمودار ۳ و ۴). گروه های تجربی نسبت به گروه های Sham-2 و کنترل تفاوتی از نظر میزان LDL نشان نمی دهند، که این مسئله با توجه به افزایش معنی دار ($P < 0.001$) در LDL در گروه Sham-1 نسبت به کنترل، نشان دهنده این است که دوره چهار هفته ای بدون تیمار کلسترول و روی می تواند در گروه Sham-2 میزان LDL بالا رفته را کاهش دهد (فقط به حد نرمال برساند)، اما کاهش بیشتر آن به وسیله این مقادیر Zn امکان پذیر نمی باشد. یعنی به طور کلی این مقادیر از Zn برای کاهش و تغییر LDL کاملاً بی اثر است.

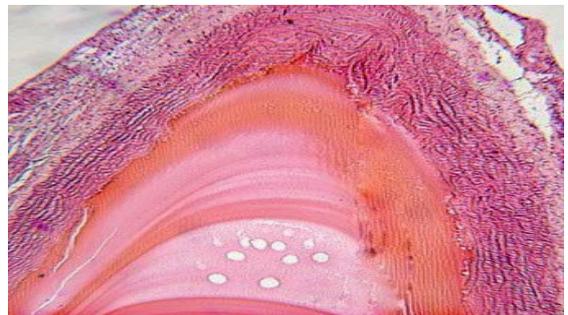


Fig .1: Aortic wall in control group – Mag. x 1000 (orderly layers in intima and media layers are observed)

Fig. 9: Arteriole wall in E-2 Group MagX100 (Formation of plaque in intima because of high dosage of zinc again)

بحث

روی یک عنصر ضروری در بدن است که بعد از آهن بیشترین میزان را در بدن دارا می باشد. روی به عنوان یک فاکتور مهم در آنزیم های متعدد در سیستم عصبی و ترمیم زخمها می باشد. این عنصر، فعالیت آنتی اکسیدان بدن را افزایش داده و می تواند در جریان اعمال حیاتی بدن موثر باشد (۱۳). در بررسی های انجام شده در این پژوهش نیز اثرات مفید روی برای کاهش میزان کلسترول و تری گلیسرید مشخص گردید که احتمالاً روی با افزایش ظرفیت جذب آهن بدن توانسته است تشکیل رسوب کلسترول را در عروق خونی کاهش دهد. در تحقیق حاضر نشان داده شد که روی می تواند پلاکهای آتروم را که در نتیجه هایپر کلسترولمیا ایجاد شده است را از بین ببرد در مطالعات انجام شده توسط دوسی متیر و همکاران در سال ۲۰۰۰ اشاره به اثرات مفید رژیم غذایی طولانی مدت مکمل آنتی اکسیدانی مینرالها و ویتامینها با دوز پایین بر ساختار کاروتید و سختی شریان دارد (۸). این آزمایشات بیانگر این مطلب است که مکمل های آنتی اکسیدانی بر لایه میانی شریان تاثیر مثبت داشته و باعث کاهش تصلب شراین گردیده است، در صورتیکه باعث افزایش تعداد پلاکها می شود. بنابراین اثر آنتی اکسیدانها در دوزهای بالا مشابه رژیم پرکلسترولی در ایجاد پلاک است، اما نحوه ایجاد پلاک در رژیم پر کلسترولی و تیمار با آنتی اکسیدان متفاوت می باشد. بررسی نتایج آزمایشات مطرح شده این مطلب را نشان داد که مکمل های آنتی اکسیدانی بر لایه میانی شریان تأثیر مثبت دارند و باعث کاهش تصلب شراین شده، در صورتیکه با اثر عکس بر روی لایه داخلی در دوزهای بالا باعث افزایش تعداد پلاک می شوند که با یافته های دوسی متیر و همکاران در سال ۲۰۰۰ مطابقت دارد (۸). پس اثر آنتی اکسیدانها با دوز بالا و همچنین اثر رژیم کلسترولی بر



Fig. .6: Aortic Wall in E-2 group Mag x100 (Organization in media is observed)

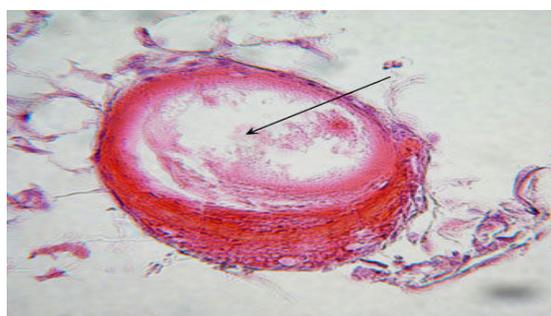


Fig.7:Arteriole wall in E-2 Group Mag. X400 (increasing of lumen because of removing plaque in media and decreasing of thickness of media)

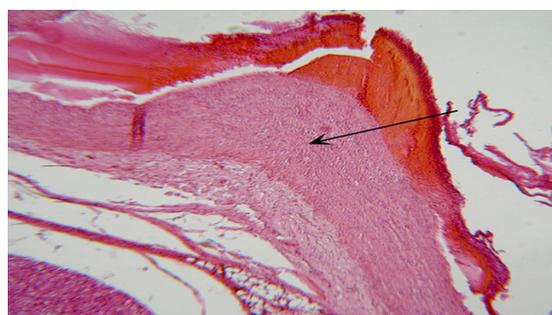
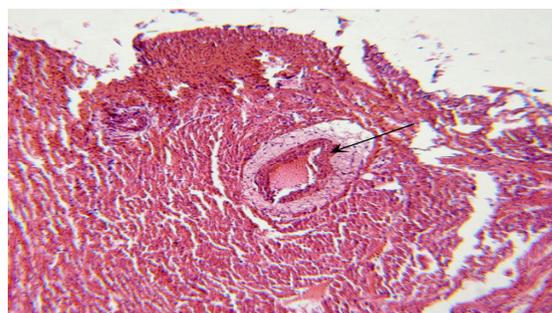


Fig. 8: Aortic wall in E-3 Group MagX100(Formation of plaque in intima because of high dosage of zinc again)



A ردوکتاز) باعث کاهش LDL شده است که از طرفی با تحقیق جاب-سون در سال ۲۰۰۵ که بر روی رت انجام شده، روی باعث کاهش کلسترول شده و آن نیز بر روی کلسترول LDL مؤثر می باشد، با مطالعه حاضر هماهنگی دارد (۱۰ و ۱۱). نتایج ما نشان داد مقایسه بین گروه های پر کلسترول و گروه های تیمار شده با روی رابطه مؤثری وجود دارد، به این صورت که Zinc بر روی کاهش LDL تاثیر گذار بوده است. احتمالاً روی فقط بر بیوستز کلسترول مؤثر می باشد و باعث دفع چربی نمی شود (۱۲).

های جین کی در سال ۲۰۰۶ اینچنین مطرح کرد که LDL حامل اصلی کلسترول به محیط بوده و کلسترول لازم برای بافت عصب، سنتز استروئیدها و غشاء سلولی را تامین می نماید. برداشت LDL توسط ماکروفاژ نقش اصلی را در شروع آترواسکلروز ایفا می کند. آنچه امروزه علاوه بر سطح کلسترول LDL مدنظر قرار گرفته تقسیم بندی LDL به انواع کوچک با دانسیته بیشتر (گروه B) و انواع با دانسیته کمتر (گروه A) می باشد ثابت شده که نوع B، LDL با سه برابر خطر بیشتر جهت ایجاد بیماریهای کرونر همراه می باشد به این ترتیب سطح تام کلسترول نمی تواند مبنای مقایسه ای از نظر خطر زایبی بیماری قلبی عروقی باشد و درمان با آنتی اکسیدانها مثل روی باعث کاهش LDL نوع B و تبدیل آن به ذرات بزرگتر و کم خطرتر LDL نوع A می گردد. LDL نوع B سریعتر اکسیده شده و به عامل آتروژنیک Oxidized LDL تبدیل می گردد (۱۱). طبق مطالعه های جین کین در سال ۲۰۰۶ احتمالاً خاصیت آنتی اکسیدانی روی باعث تبدیل LDL نوع B به نوع A می شود. مقایسه بین گروه های تجربی و گروه کنترل بر روی LDL رابطه معنی داری را نشان می دهد، به این صورت که روی بر این پارامتر مؤثر بوده، بنابراین می تواند فاکتوری مؤثر در بیماران قلبی عروقی باشد. در تجربیات ما اگرچه فشارخون اندازه گیری نشده است اما کاهش پلاکهای آتروم و اتساع عروق کوچک احتمالاً می

ایجاد پلاک مشابه است، اما نحوه ایجاد پلاک در رژیم کلسترولی و تیمار آنتی اکسیدانی متفاوت می باشد، یعنی کلسترول باعث افزایش موضعی محتوای لیپوپروتئینی در بخش هایی از لایه داخلی شده و ایجاد رگه های چربی (Fatty Streaks) می کند که در نتیجه پلاک تشکیل می شود، اما تکثیر سلولهای ماهیچه ای صاف احتمالاً عامل تشکیل پلاک در گروه های دریافت کننده آنتی اکسیدانها مطرح شده است. زوریک و همکاران در سال ۲۰۰۴ اثرات مکمل های معدنی و ویتامینها را بر روی ساختار و عملکرد عروقی شریانه های بزرگ مطالعه کرده و این چنین نتیجه گرفتند که در گروه هایی که آنتی اکسیدانها را به طور مستقل و جدا از سایر فاکتورهای ایجاد کننده خطر در کاردیواسکولار دریافت می کنند، تشکیل پلاکهای آترواسکلروتیک شریانی تمایل بیشتری به تکرار دارند این امر می تواند تأییدی بر نتایج ما در دوز ۴۵ mg/kg روی باشد (۱۸). همچنین زوریک در سال ۲۰۰۴ بیان کرد ضخامت لایه داخلی-میانی کاروتید ممکن است نتیجه ای از فرایند آترواسکلروزیس مؤثر از لایه داخلی، فشار خون و تصلب شریانی باشد که می تواند به هیپرتروفی عروق میانی ارتباط داشته باشد که با مطالعه ما هماهنگ می باشد (۱۸). بسکوبینیک و همکارانش در سال ۱۹۹۱ سن و فشار خون را مهمترین عامل تعیین کننده تصلب شریانی دانستند (۲). اسکایرم جونز و همکارانش در سال ۲۰۰۰ با آزمایش خود مطرح کردند که دوره درمان فشارخون در گروه دریافت کننده مکمل مثل روی می تواند کوتاه تر باشد (۱۷). در مطالعه ما سطح LDL سرم در گروه های تجربی نسبت به گروه Sham-1 به طور محسوسی کاهش پیدا کرده است ($P < 0.001$)، که با تحقیق های جین کین در سال ۲۰۰۶ هماهنگی دارد که می توان دلیل محکمی برای این کاهش در غلظت LDL سرم پیدا کرد، چون بیشتر ترکیبات LDL از کلسترول می باشد و احتمالاً روی با اثر بر آنزیم HMG-CoA (۳-هیدروکسی-۳-متیل گلووتاریل کوآنزیم

نشان نمی دهند پس به طور کلی این مقادیر از Zn برای کاهش و تغییر LDL کاملاً بی اثر است.

فهرست منابع

1. Band, W.S. (1997), Hypercholesterolemia: Current therapy and drug of future, Drug News Letter (fact and comparison). 10(9): 65-76.
2. Boscoboinik, D.; Szewczyk, A.; Azzi, A. (1991). Alpha-tocopherol (vitamin E) regulates vascular smooth muscle cell proliferation and protein kinase C activity. Arch Biochem Biophys. 286: 264-269.
3. Brown, K.H. (2004). Zinc For Better Health. Zinc protects. www.zinc-health.org
4. Brown, M.S.; Goldstein J.L. (1990). The Pharmacological Basis Of Therapeutics (Goodman Gilman), 8th Edition. Pergamon PP. 876-888.
5. Chandra, R.K. (1996). Primary prevention of cardiovascular diseases in childhood: recent Knowledge and unanswered question., J.Am. Coll. Nutr., 35-37.
6. Clayton, B.E. (1980). Clinical chemistry of trace elements Advance in Clin Chem. New York Academic Press.
7. Cousin, R.J. (1985). Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc. Physiol ROV. 65:238-309.
8. Ducimetière, P.; Zureik, M.; Touboul, P.J.; Courbon, D.; Bonithon-Kopp, C.; Berr, C.; Magne, C. (2000). Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 20: 1622-1629.
9. Frank J.S., Watson A.D., Edwards P.A. (1995). Pathogenesis of Atherosclerosis. Am.J. Cardiol., 76(9): 18-23.
10. Gob-Sun choi., Sang k lee, Tea – sook jeang , mikyng lee, jeang- Sun lee , Un ju jung. (2005). Evaluation of hesperetin lauryl ether as lipid-lowering agent in high – cholesterol – fed rats. J Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12: 3599-3605.
11. Hye– jin kim. goo Teag oh, Yong Bok Park, Mi- Kyanglee, Hyun– Juseo. (2006). Naringin alters the cholesterol biosynthesis and antioxidant enzyme activities in LDL receptor. Knockout mice under cholesterol for condition.

تواند یکی از اثرات مفید روی باشد. دیواره عروق شریانی در گروه کنترل دارای بافتی کاملاً طبیعی بوده و لایه داخلی و لایه میانی با ضخامت عادی و بافت یکدست در کل نمونه ها قابل رؤیت است. در گروه های Sham-1 و Sham-2 ایجاد پلاک های آترواسکلروتیک در لایه داخلی باعث ضخامت این لایه شده ، این در حالی است که لایه میانی نیز حالت گسسته یافته است. در گروه های Sham فضای لومن رگهای کوچک بسیار کمتر شده است. در گروه E-1 پلاک های آترواسکلروتیک در لایه داخلی عروق شریانی دیده می شود. گرچه در این گروه لایه میانی بی نظمی را نشان می دهد ، اما این بی نظمی به حد گروه Sham نمی رسد. در این گروه قطر لومن عروق کوچک کاهش یافته است که به دلیل وجود پلاک در لایه داخلی و بی نظمی لایه میانی می باشد. در گروه E-2، لایه داخلی و میانی از هم کاملاً مشخص است و نظم در هر دو لایه کاملاً محسوس می باشد. عروق کوچک در گروه E-2 قطری طبیعی دارند ، پس روی با دوز ۳۵ mg/kg توانسته نظم را در این دو لایه ایجاد کند. در گروه E-3 لایه میانی دارای نظم کامل بوده ولی در بعضی عروق پلاک دیده شده است که احتمالاً ایجاد این پلاکها در لایه داخلی بدلیل اثر آنتی اکسیدانی روی با دوز بالا بر روی تشکیل پلاک می باشد. عروق کوچک در گروه E-3 تشکیل پلاک را در داخلی نشان می دهند. نتیجه اینکه دوز ۳۵ mg/kg روی علاوه بر درمان سختی شریان، باعث از بین رفتن پلاک نیز می شود. گروه های تجربی (E-1، E-2، E-3) کاهش معنی داری ($P < 0.001$) را در میزان CHOL نسبت به گروه Sham-1 و کنترل نشان می دهند. پس کمترین مقدار روی آزمایش شده (E-1) برای این کاهش کافی است. گروه های تجربی در میزان LDL نیز نسبت به گروه Sham-1 کاهش دارند ولی دوز ۳۵ و ۴۵ برای کاهش LDL تا حد گروه کنترل مناسب تر است. گروه های تجربی نسبت به گروه های Sham-2 و کنترل تفاوتی از نظر میزان LDL

- J life Science, 14: 1621-1934.
12. King– thom chang, Tityee Wong, Chen– lyee Wei. (2004). Tannins and human health review. J Critical Reviews in food science and nutrition. 38(6): 421-446.
13. Mason, P. (2006). Physiological and medicinal Zinc, Pharmaceutical J. 276: 271-274.
14. Rink, L. & Gabriel, Ph. (2000). Zinc and the Immune System. Proceeding of the Nutrition Society, 59: 541-552.
15. Roberta E., 1995. Alternation in oxygen transport, Blood coagulation, Blood flow and Blood Pressure. 314-318.
16. Roberts, S.G. (1980). Modern nutrition and health and disease. 6th.
17. Skyrme-Jones, R.A.; O'Brien, R.C.; Berry, K.L.; Meredith, I.T. (2000). Vitamin E supplementation improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol. 36: 94–102.
18. Zureik, M.; Galan, P.; Bertrais, S.; Mennen, L.; Czernichow, S.; Blacher, J.; Ducimetière, P.; Hercberg, S. (2004). Effects of Long-Term Daily Low-Dose Supplementation With Antioxidant Vitamins and Minerals on Structure and Function of Large Arteries. American Heart Association, Inc. 24:1485.