

Silymarin Attenuates Isoprenaline-Induced Cardiac Hypertrophy in Rats: A Possible Role for Beclin 1

Fatemeh Khezeli¹

Seyed Saman Talebi²

Elham Shiri³

Mohammad Zarei⁴

Fatemeh Ramezani-Aliakbari⁴

¹ Medical Student, Department of Physiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

² Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

³ Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

(Received November 30, 2025; Accepted June 28, 2026)

Abstract

Background and purpose: Cardiac hypertrophy is a major risk factor for heart failure. Autophagy is a dynamic catabolic process that is essential for maintaining cellular homeostasis. It plays an important role in isoprenaline-induced cardiac hypertrophy. Silymarin has demonstrated cardioprotective effects against various cardiac diseases. The present study aimed to investigate the effects of silymarin on cardiac hypertrophy through the regulation of Beclin 1 gene expression in rats treated with isoprenaline.

Materials and methods: In this experimental study, 20 male Wistar rats aged 2.5 months and weighing 250-300 g were included in this study. The rats were randomly divided into four groups: control (CONT), silymarin control (CONT + SLY), isoprenaline (ISO), and isoprenaline plus silymarin (ISO + SLY). To induce cardiac hypertrophy, animals received subcutaneous injections of isoprenaline (5 mg/kg) for 10 consecutive days. Four days prior to isoprenaline administration, rats were treated with silymarin (50 mg/kg) by oral gavage for 14 days. Cardiac histological analysis was performed, and the hypertrophy index, serum lactate dehydrogenase levels, and molecular parameters were assessed. Differences between groups were analysed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test in SPSS software.

Results: Isoprenaline administration induced cardiac hypertrophy, increased serum lactate dehydrogenase levels, and decreased Beclin 1 gene expression in cardiac tissue compared with the control group. Silymarin treatment attenuated cardiac hypertrophy and restored Beclin 1 gene expression. However, silymarin treatment did not significantly affect lactate dehydrogenase levels.

Conclusion: Silymarin exerts a protective effect against isoprenaline-induced cardiac hypertrophy, and this effect may be mediated, at least in part, by upregulation of Beclin 1 gene expression in cardiac tissue.

Keywords: cardiac hypertrophy, Isoprenaline, autophagy, Silymarin, rat

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (258): 77-85 (Persian).

Corresponding Author: Fatemeh Ramezani-Aliakbari - Department of Physiology, School of medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan (E-mail: f.ramezani@umsha.ac.ir)

سیلیمارین هایپرتروفی قلبی ناشی از ایزوپرنالین را در رت ها کاهش می‌دهد، نقش احتمالی *Beclin1*

فاطمه خزلی^۱سید سامان طالبی^۲الهام شیرینی^۳محمد زارعی^۴فاطمه رضانی علی اکبری^۴

چکیده

سابقه و هدف: هایپرتروفی قلبی یک عامل خطر اصلی برای نارسایی قلبی محسوب می‌شود. اتوفاژی یک فرآیند خود تخریبی پویا برای حفظ هموستاز سلولی ضروری است. اتوفاژی نقش مهمی در هایپرتروفی قلبی ناشی از ایزوپرنالین دارد. سیلیمارین از قلب در برابر بیماری‌های قلبی محافظت می‌کند. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات سیلیمارین بر هایپرتروفی قلبی از طریق بیان ژن *Beclin1* در رت های دریافت کننده ایزوپرنالین، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، از ۲۰ سر رت نر نژاد ویستار با سن دو و نیم ماه و وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. رت ها به طور تصادفی به ۴ گروه، گروه کنترل (CONT)، گروه کنترل سیلیمارین (CONT+ SLY)، گروه ایزوپرنالین (ISO) و گروه ایزوپرنالین به همراه سیلیمارین (ISO + SLY) تقسیم شدند. برای القای هایپرتروفی قلبی، حیوانات ایزوپرنالین را به مدت ۱۰ روز به میزان ۵ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت زیر جلدی دریافت کردند. چهار روز قبل از تزریق ایزوپرنالین، موش ها سیلیمارین را به میزان ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت گاوآژ به مدت ۱۴ روز دریافت کردند، بافت شناسی قلب انجام شد. شاخص هایپرتروفی، لاکتات دهیدروژناز سرم و پارامتر مولکولی اندازه گیری شد. برای مقایسه بین گروه ها از آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی و نرم افزار SPSS استفاده شد.

یافته ها: ایزوپرنالین باعث هایپرتروفی قلبی و افزایش قابل توجه لاکتات دهیدروژناز سرمی و کاهش در بیان ژن *Beclin1* در بافت قلب در گروه ایزوپرنالین در مقایسه با گروه کنترل شد. درمان با سیلیمارین هایپرتروفی قلبی و بیان ژن *Beclin1* را بهبود داد. درمان با سیلیمارین تاثیری معنی داری بر لاکتات دهیدروژناز نداشت.

استنتاج: سیلیمارین اثر محافظتی در برابر هایپرتروفی قلبی ناشی از ایزوپرنالین دارد و احتمالاً این اثر حفاظتی از طریق افزایش بیان ژن *Beclin1* در قلب ایجاد می‌شود.

واژه های کلیدی: هایپرتروفی قلبی، ایزوپرنالین، اتوفاژی، سیلیمارین، رت

مؤلف مسئول: فاطمه رضانی علی اکبری - گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران (E-mail: f.ramezani@umsha.ac.ir)

۱. دانشجوی پزشکی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۲. دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۳. استادیار، گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۴. دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

✉ تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۹/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۹/۱۵ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۴/۷

مقدمه

هایپر تروفی قلبی یک حالت فیزیولوژیک و پاتولوژیک معمول در انسان است (۱). هایپر تروفی قلبی پاتولوژیک عامل اصلی نارسایی قلبی است. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می دهد تحریک بیش از حد آدرنژیک باعث هایپر تروفی قلبی می شود. از طرفی بیماران با هایپر تروفی قلبی دارای سطح نور آدرنالین بالاتری در پلاسما نسبت به افراد سالم می باشند (۲). تجویز آگونیست های آدرنژیک مانند ایزوپرنالین باعث افزایش هایپر تروفی قلبی در حیوانات می شود و نارسایی قلبی را به وجود می آورد. ایزوپرنالین از طریق اختلال در میتو کندری و افزایش استرس اکسیداتیو باعث القا هایپر تروفی قلبی در مدل های حیوانی می شود (۳).

اتوفازی نوعی مرگ برنامه ریزی شده سلولی و فرآیندی کاتابولیک است که طی آن پروتئین های سیتوزولی در لیزوزوم تجزیه می شوند. این فرآیند نقش های مهمی در هموستاز سلولی، رشد و مکانیسم های دفاعی ایفا می کند (۴). اتوفازی نقش دوگانه ای به عنوان یک فرآیند سازنده و تخریبی ایفا می کند و اختلال در تنظیم اتوفازی با چندین بیماری از جمله سرطان، تخریب عصبی و کاردیومیوپاتی مرتبط است (۵، ۶). اگرچه اتوفازی در نارسایی قلبی مرتبط با کاردیومیوپاتی، بیماری های ایسکمیک و در پیچه ای قلب افزایش می یابد، اما نقش اتوفازی در نارسایی قلبی، هنوز مشخص نیست (۶، ۷). همزمان، یک مطالعه نشان داد که بهبود فعالیت اتوفازی می تواند هایپر تروفی قلبی را مهار کند (۸). همچنین مشخص شده است که مهار اتوفازی، هایپر تروفی قلبی ناشی از فشار خون بالا را بهبود می دهد (۹). بنابراین، فعال شدن اتوفازی ممکن است در هایپر تروفی قلبی نقش داشته باشد. *Beclin1* از جمله ژن های درگیر در فرآیند اتوفازی است.

خار مریم (*Silybum marianum*) یکی از گیاهان دارویی قوی است که در درمان بیماری های خفیف تا شدید قلبی استفاده می شود. عصاره گیاه خار مریم که با عنوان سیلیمارین شناخته می شود از چندین ماده فعال مانند

سیلینین، ایزوسیلیبین، سیلی کریستین، ایزوسیلی کریستین و سیلیدیانین تشکیل شده است (۱۰). شواهد جدید اثرات محافظتی سیلیمارین را در کاردیومیوپاتی ناشی از دیابت تایید کرده است (۱۱). با این حال مکانیسم های اساسی درگیر در اثرات محافظتی سیلیمارین بر هایپر تروفی قلبی به خوبی درک نشده است و نیاز به بررسی های بیش تری دارد. بنابراین این مطالعه با هدف بررسی اثر سیلیمارین بر هایپر تروفی قلبی از طریق بیان ژن *Beclin1* و مارکر آسیب قلبی لاکتات دهیدروژناز در رت های دریافت کننده ایزوپرنالین طراحی گردیده است.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، ۲۰ سر رت نر نژاد ویستار با سن دو و نیم ماه و وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات یک هفته پیش از کار به حیوان خانه منتقل شده و دوره ۱۲ - ۱۲ ساعت روشنایی - تاریکی را تجربه کرده و دستیابی به غذا و آب برایشان آزاد بود. این مطالعه توسط کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی همدان (IR.UMSHA.AEC.1404.046) تایید شد. رت ها به طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند که در هر گروه ۵ سر رت قرار گرفت. ۴ گروه شامل گروه موش های کنترل (دریافت کننده نرمال سالین به مدت ۱۴ روز)، موش های دریافت کننده سیلیمارین (دریافت کننده سیلیمارین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۴ روز)، موش های دریافت کننده ایزوپرنالین (دریافت کننده ایزوپرنالین ۵ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۰ روز) و موش های دریافت کننده ایزوپرنالین و سیلیمارین (دریافت کننده ایزوپرنالین ۵ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۰ روز و سیلیمارین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۴ روز) بود.

حیوانات ایزوپرنالین را به میزان ۵ میلی گرم بر کیلوگرم در روز از طریق زیر جلدی به مدت ۱۰ روز دریافت کردند (۱۲). همچنین موش های دریافت کننده

ایزوپرنالین و سیلیمارین، سیلیمارین را به میزان ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم، ۴ روز قبل از تزریق ایزوپرنالین به مدت ۱۴ روز به روش گاواژ روزانه دریافت کردند (تصویر شماره ۱) (۱۳).

بررسی بافت شناسی

برای برداشت بافت قلب، رت ها با ترکیب کتامین و زایلازین بیهوش شدند. پس از انجام توراکتومی، نمونه های میوکارد برداشت و بلافاصله با نرمال سالین شست و شو داده شد. نمونه ها در فرمالین بافری ۱۰ درصد تثبیت و سپس در پارافین قالب گیری شدند. از بلوک های پارافینی مقاطع ۵ میکرونی تهیه و اسلایدها با رنگ هماتوکسیلین-ئوزین رنگ آمیزی گردید. به منظور ارزیابی تغییرات بافت شناسی، در هر گروه ۱۵ میدان دید تصادفی و بدون هم پوشانی در بزرگنمایی $400\times$ با میکروسکوپ نوری بررسی شد. درجه بی نظمی آرایش کاردیومیوسیت ها بر اساس درصد درگیری بافت میوکارد به صورت خفیف (۱-۲۵ درصد)، متوسط (۲۶-۵۰ درصد) و شدید (بیش از ۵۰ درصد سطح مقطع) طبقه بندی گردید (۱۴). در ارزشیابی درصدگیری آسیب بافت میوکارد مقیاس دهی نسبت به گروه کنترل انجام شد و بر اساس بررسی میدان های دید متفاوت در گروه های مطالعه میزان آسیب نمره دهی شد. برش های بافتی گروه ها به صورت شماره گذاری

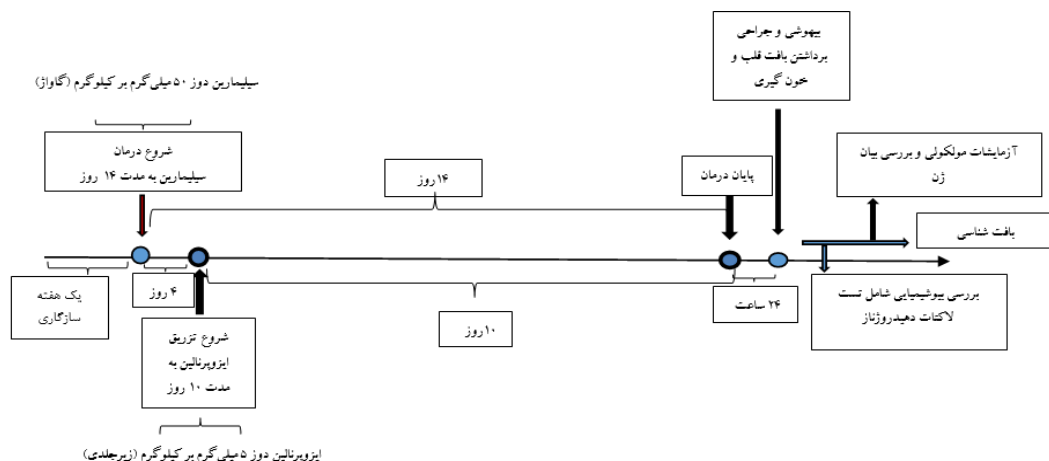
شده (بدون اطلاع) در اختیار متخصص بافت شناسی قرار داده شد. اندازه گیری قطر میوکاردها به وسیله عکس برداری از مقاطع مختلف و اندازه گیری با نرم افزار j image انجام شد.

بررسی های بیوشیمیایی

انتهای پروتکل، حیوانات در گروه های مختلف با استفاده از کتامین و زایلازین بیهوش شدند، نمونه های خون از طریق خون گیری از ورید کلیه، جمع آوری گردید. نمونه ها بلافاصله سانتریفیوژ و سرم آن ها جدا شد و اندازه گیری لاکتات دهیدروژناز در سرم توسط کیت شرکت پارس آزمون مورد اندازه گیری قرار گرفت. همچنین وزن بدن و وزن قلب اندازه گیری و نسبت وزن قلب به وزن بدن به عنوان شاخص هایپر تروفی قلبی در نظر گرفته شد.

بیان ژن

حیوانات در گروه های مختلف بیهوش و تشریح شدند. سپس بافت قلب برداشته و جهت بررسی مولکولی در فریزر -۷۰ درجه سانتی گراد نگهداری شد. قبل از آزمایش بافت ها هموژنیزه شدند. RNA از قلب با استفاده از RNXTM-PLUS بر اساس پروتکل شرکت سازنده استخراج شد.



تصویر شماره ۱: روند تجربی مطالعه در گروه های مختلف

یافته‌ها

هایپرتروفی قلبی

گروه دریافت‌کننده ایزوپرنالین افزایش قابل توجهی ($P=0.00$) در هایپرتروفی قلبی نسبت به گروه کنترل نشان داد. هایپرتروفی قلبی در گروه دریافت‌کننده ایزوپرنالین و درمان شده با سیلیمارین به طور قابل توجهی ($P=0.005$) نسبت به گروه دریافت‌کننده ایزوپرنالین بهبود یافت (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: هایپرتروفی قلبی در گروه‌های مختلف

ISO + SLY	ISO	CONT+SLY	CONT	
320 ± 19.00	352 ± 23.00	320 ± 13	312 ± 7	BW (g)
0.80 ± 0.08	0.99 ± 0.03	0.69 ± 0.06	0.75 ± 0.04	HW (g)
0.75 ± 0.09.00	0.73 ± 0.07.00	0.71 ± 0.09	0.74 ± 0.08	HW/BW (g/g)

یافته‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار در کنترل، موش‌های کنترل تحت درمان با سیلیمارین، CONT+SLY، موش‌های دریافت‌کننده ایزوپرنالین، ISO، موش‌های دریافت‌کننده ایزوپرنالین با سیلیمارین، ISO + SLY، تعداد موش = ۵، $P < 0.001$ ، $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل، $P < 0.01$ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ایزوپرنالین، وزن بدن BW، وزن قلب HW

بافت شناسی

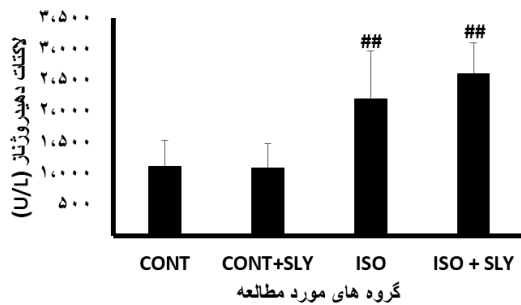
در گروه کنترل و دریافت‌کننده سیلیمارین، کاردیومیوسیت‌ها آرایشی منظم با هسته‌های روشن، بیضی و واقع در مرکز سلول نشان دادند. در گروه دریافت‌کننده ایزوپرنالین، بی‌نظمی متوسط تا شدید در آرایش کاردیومیوسیت‌ها، افزایش فاصله بین سلولی، افزایش معنی‌دار قطر کاردیومیوسیت‌ها ($P=0.00$) مشاهده شد. درمان با سیلیمارین موجب کاهش بی‌نظمی آرایش کاردیومیوسیت‌ها و کاهش معنی‌دار قطر آن‌ها ($P=0.00$) در مقایسه با گروه ایزوپرنالین گردید (تصاویر شماره ۲ و ۳).

سپس با استفاده از پرایمر اختصاصی به cDNA تبدیل شد. در پایان، cDNA مذکور جهت بررسی میزان بیان ژن *Beclin 1* در مقایسه با ژن کنترل *Beta actin* (house keeping به روش Real-time polymerase chain reaction) مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، روش Real-time همراه با نرمالیزاسیون انجام گرفته است. استفاده از ژن *Beta actin* به عنوان کنترل داخلی از بروز خطا در روش آنالیزی پژوهش به طور چشمگیری کاسته و کنترل داخلی مانع از موارد کاذب در آزمایش شده است. جهت انجام آزمایش Real-time PCR مقدار ۱ میکروگرم (حجمی معادل با ۲ میکرولیتر) از cDNA را به همراه ۱۰ میکرولیتر از SYBR Green master mix، ۵۰ نانومول (حجمی معادل با ۱ میکرولیتر) از هر یک از پرایمرهای رفت (forward) و برگشت (reverse) به اضافه ۶ میکرولیتر آب RNase/DNase free لوله‌های مخصوص Real-time ریخته و تعداد سیکل‌ها را برای تکثیر ژن‌های کنترل و هدف در نظر گرفته و با توجه به رفرنس، مقادیر زمانی و دمایی را برای سه مرحله مختلف به دستگاه داده شد و پس از پایان کار، با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ اندازه بیان ژن *Beclin 1* به طور نسبی محاسبه شد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: توالی پرایمرها

ژن‌ها	Forward primer	Reverse primer
<i>Bcl2</i>	TGGCAGCGGACAATTGG	AACAGTACAACGGCAA CTCCCTTA
<i>actin Beta</i>	ATCAGCAAGCAGGAGTACGAT	AAAGGGTGTAAAACGC AGCTC

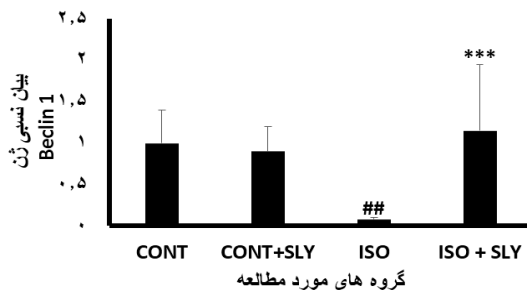
برای مقایسه و تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی استفاده شد. از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ جهت محاسبه آماری استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین انحراف معیار محاسبه شده و $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید.



تصویر شماره ۴: یافته‌های لاکتات دهیدروژناز سرمی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار در کنترل CONT، موش‌های کنترل تحت درمان با سیلیمارین CONT+SLY، موش‌های دریافت کننده ایزوپرنالین، ISO، موش‌های دریافت کننده ایزوپرنالین با سیلیمارین ISO + SLY، تعداد موش = ۵، $p < 0.01$ ### در مقایسه با گروه کنترل

بیان ژن Beclin 1

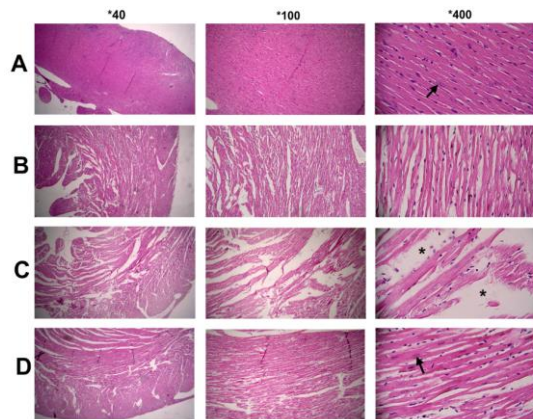
گروه دریافت کننده ایزوپرنالین کاهش قابل توجهی ($P = 0.001$) در بیان ژن Beclin 1 نسبت به گروه کنترل نشان داد. بیان ژن Beclin 1 در گروه دریافت کننده ایزوپرنالین و درمان شده با سیلیمارین به طور قابل توجهی ($P = 0.00$) نسبت به گروه دریافت کننده ایزوپرنالین بهبود یافت (تصویر شماره ۵).



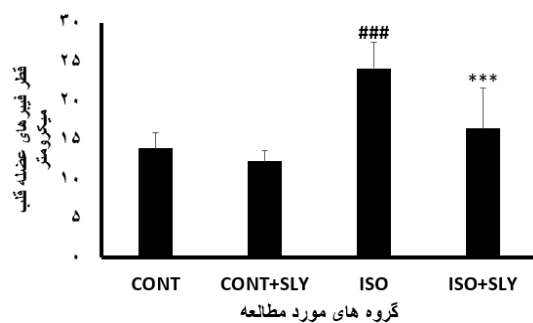
تصویر شماره ۵: یافته‌های بیان نسبی ژن Beclin1 به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار در کنترل CONT، موش‌های کنترل تحت درمان با سیلیمارین CONT+SLY، موش‌های دریافت کننده ایزوپرنالین ISO، موش‌های دریافت کننده ایزوپرنالین با سیلیمارین ISO + SLY، تعداد موش = ۵، $P < 0.001$ ### در مقایسه با گروه کنترل، $P < 0.001$ *** در مقایسه با گروه دریافت کننده ایزوپرنالین

بحث

در مطالعه حاضر، درمان با سیلیمارین باعث افزایش اتوفازی در قلب موش‌ها شد که از هایپرتروفی قلبی



تصویر شماره ۲: رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین از بافت قلب - تغییرات بافت شناسی قلب، گروه کنترل (A)، گروه کنترل دریافت کننده سیلیمارین (B)، گروه دریافت کننده ایزوپرنالین (C) و گروه دریافت کننده ایزوپرنالین + سیلیمارین (D). تصاویر به عنوان نمونه با بزرگنمایی $\times 400$ انتخاب شدند (Scale bar=50um). نشانگر سیاه نشان دهنده هسته کاردیومیوسیت‌ها و علامت * افزایش فاصله و بی نظمی در بین کاردیومیوسیت‌ها می باشد.



تصویر شماره ۳: یافته‌های قطر فیبرهای عضله قلبی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار در کنترل CONT، موش‌های کنترل تحت درمان با سیلیمارین CONT+SLY، موش‌های دریافت کننده ایزوپرنالین ISO، موش‌های دریافت کننده ایزوپرنالین با سیلیمارین ISO + SLY، تعداد موش = ۵، $P < 0.001$ ### در مقایسه با گروه کنترل، $p < 0.001$ *** در مقایسه با گروه دریافت کننده ایزوپرنالین

لاکتات دهیدروژناز

گروه دریافت کننده ایزوپرنالین افزایش قابل توجهی ($P = 0.001$) در لاکتات دهیدروژناز نسبت به گروه کنترل نشان داد. لاکتات دهیدروژناز در گروه دریافت کننده ایزوپرنالین و درمان شده با سیلیمارین تفاوت معنی داری نسبت به گروه دریافت کننده ایزوپرنالین نداشت (تصویر شماره ۴).

ناشی از ایزوپرنالین جلوگیری کرد. McLeod و همکاران نشان دادند که ایزوپرنالین نشانگرهای هایپر تروفی قلبی را در موش‌ها افزایش می‌دهد (۱۵). مطالعات قبلی گزارش داده‌اند که سمیت قلبی ناشی از ایزوپرنالین با اختلال اتوفازی مرتبط است (۱۶).

اتوفازی به عنوان نوعی مرگ برنامه ریزی شده با حذف پروتئین‌ها و اندامک‌های زیر سلولی آسیب دیده و محافظت از میوسیت‌ها در شرایط استرس، نقش مهمی در حفظ عملکرد قلب ایفا می‌کند. با این حال، نقش اتوفازی در اختلال قلبی هنوز مشخص نیست. اختلال در تنظیم اتوفازی در بیماری‌های قلبی عروقی و همچنین سایر بیماری‌ها نشان داده شده است. القای هایپر تروفی، اتوفازی را سرکوب می‌کند و مهار ژن‌های اتوفازی باعث هایپر تروفی قلبی می‌شود (۸). مطالعات تجربی نشان داده‌اند که درمان با سیلیمارین از طریق بهبود اتوفازی، نقش محافظتی در قلب دارد (۱۷، ۱۸). در این مطالعه میزان لاکتات دهیدروژناز در گروه دریافت کننده ایزوپرنالین افزایش یافت که نشان دهنده آسیب‌های قلبی ناشی از این ترکیب بر قلب است. اگرچه این مارکر آسیب قلبی به دنبال درمان با سیلیمارین در گروه دریافت کننده ایزوپرنالین بهبود نیافت. این مارکر آسیب قلبی به دنبال پاره شدن غشا سلول‌های قلبی در خون افزایش می‌یابد. احتمالاً مسیرهای دیگری غیر از اتوفازی در این زمینه فعال است که سیلیمارین در این مسیر بی‌تاثیر است. گزارش شده است که درمان با سیلیمارین هایپر تروفی قلبی، عملکردهای همودینامیک، استرس اکسیداتیو و غلظت DNA میتوکندری را در مدل هایپر تروفی قلبی ناشی از انقباض جزئی آئورت شکمی در موش‌های ویستار بهبود می‌دهد (۱۹). بیات و همکاران نشان داده‌اند که سیلیمارین می‌تواند پارامترهای همودینامیک قلبی را بهبود بخشد و منجر به کاهش بیان کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ نوع L قلبی در ناهنجاری قلبی ناشی از سیروز کبدی در موش‌ها

شود (۲۰). اخیراً یک مطالعه تجربی نشان داد که سیلیمارین باعث بهبود نشانگرهای پلاسمای قلبی، پپتید ناتیوریتیک مغزی، فاکتورهای التهابی، فاکتورهای رشد عروقی و فاکتورهای استرس اکسیداتیو در موش‌های مدل انفارکتوس میوکارد ناشی از ایزوپرنالین می‌شود (۲۱). مطابق با نتایج سایر مدل‌های تجربی بیماری قلبی، نتایج مطالعه حاضر اثرات محافظت قلبی واضح سیلیمارین را تأیید می‌کند.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان گفت که در این مطالعه تنها *Beclin1* به عنوان ژن اتوفازی مورد اندازه‌گیری قرار گرفته است و ژن‌های دیگر درگیر در فرآیند اتوفازی بررسی نشده است. تفسیر اتوفازی صرفاً بر اساس بیان یک ژن درک جامع و کاملی از این فرآیند را در پی نخواهد داشت. همچنین تعداد کم حیوان در هر گروه و عدم بررسی سطح پروتئین *Beclin1* در قلب و دیگر مارکرهای آسیب قلبی از دیگر محدودیت‌های مطالعه حاضر است که نیاز به مطالعات بیش‌تر را ضروری می‌کند.

در این مطالعه نشان داده شد که سیلیمارین اثر محافظتی در برابر هایپر تروفی قلبی ناشی از ایزوپرنالین دارد و احتمالاً این اثر حفاظتی از طریق افزایش بیان ژن *Beclin-1* در قلب ایجاد می‌شود. اگرچه مطالعات بیش‌تری برای بررسی اثرات حفاظتی سیلیمارین بر هایپر تروفی قلبی ناشی از ایزوپرنالین مورد نیاز است.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر حاصل پایان نامه دانشجوی پزشکی است. تأمین مالی این مطالعه توسط معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان (شماره ۱۴۰۴۰۶۲۵۵۲۵۲) تأمین شد. نویسندگان مایلند از دانشگاه علوم پزشکی همدان برای تأمین مالی تشکر کنند و نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد

References

- 1- Longo DL. Harrison's principles of internal medicine. 2024.
- 2- Ostadal B, Parizek A, Ostadalova I, Kolar F. Cardiotoxicity of β -mimetic catecholamines during ontogenetic development - possible

- risks of antenatal therapy. *Can J Physiol Pharmacol* 2018; 96(7): 639-646. PMID: 29633627.
- 3- Fu J, Su C, Ge Y, Ao Z, Xia L, Chen Y, et al. PDE4D inhibition ameliorates cardiac hypertrophy and heart failure by activating mitophagy. *Redox Biol* 2025; 81: 103563. PMID: 40015131.
- 4- Liu S, Yao S, Yang H, Liu S, Wang Y. Autophagy: Regulator of cell death. *Cell Death Dis* 2023; 14(10): 648. PMID: 37794028.
- 5- Yon DK, Kim YJ, Park DC, Jung SY, Kim SS, Yeo JH, et al. Induction of Autophagy and Its Role in Peripheral Nerve Regeneration after Peripheral Nerve Injury. *Int J Mol Sci* 2023; 24(22): 16219. PMID: 38003409.
- 6- Tang Y, Xu W, Liu Y, Zhou J, Cui K, Chen Y. Autophagy protects mitochondrial health in heart failure. *Heart Fail Rev* 2024; 29(1): 113-123. PMID: 37823952.
- 7- Popov SV, Mukhomedzyanov AV, Voronkov NS, Derkachev IA, Boshchenko AA, Fu F, et al. Regulation of autophagy of the heart in ischemia and reperfusion. *Apoptosis* 2023; 28(1-2): 55-80. PMID: 36369366.
- 8- Liu BY, Li L, Liu GL, Ding W, Chang WG, Xu T, et al. Baicalein attenuates cardiac hypertrophy in mice via suppressing oxidative stress and activating autophagy in cardiomyocytes. *Acta Pharmacol Sin* 2021; 42(5): 701-714. PMID: 32796955.
- 9- Zeng Y, Ren WQ, Wen AZ, Zhang W, Fan FY, Chen OY. Autophagy and pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *J Asian Nat Prod Res* 2022; 24(12): 1101-1108. PMID: 35043747.
- 10- Eita AAB. Milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.): An overview about its pharmacology and medicinal uses with an emphasis on oral diseases. *J Oral Biosci* 2022; 64(1): 71-76. PMID: 34968721.
- 11- Meng S, Yang F, Wang Y, Qin Y, Xian H, Che H, et al. Silymarin ameliorates diabetic cardiomyopathy via inhibiting TGF- β 1/Smad signaling. *Cell Biol Int* 2019; 43(1): 65-72. PMID: 30489003
- 12- Salimi A, Shabani M, Bayrami D, Saray A, Farshbaf Moghimi N. Gallic acid and sesame oil exert cardioprotection via mitochondrial protection and antioxidant properties on Ketamine-Induced cardiotoxicity model in rats. *Toxin Rev* 2023; 42(2): 515-26.
- 13- Shackebaei D, Hesari M, Ramezani-Aliakbari S, Hoseinkhani Z, Ramezani-Aliakbari F. Gallic acid protects against isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol* 2022; 41.
- 14- Basant Sharma, Udit Chaube, Bhoomika M Patel. Beneficial effect of Silymarin in pressure overload induced experimental cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Toxicol* 2019; 19(1):23-35. doi: 10.1007/s12012-018-9470-2
- 15- McLeod CJ, Bos JM, Theis JL, Edwards WD, Gersh BJ, Ommen SR, et al. Histologic characterization of hypertrophic cardiomyopathy with and without myofilament mutations. *Am Heart J*. 2009; 158(5): 799-805. PMID: 19853701
- 16- Shackebaei D, Hesari M, Ramezani-Aliakbari S, Hoseinkhani Z, Ramezani-Aliakbari F. Gallic acid protects against isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol* 2022; 41: 09603271211064532. PMID: 35193428

- 17- Liao M, Xie Q, Zhao Y, Yang C, Lin C, Wang G, et al. Main active components of Si-Miao-Yong-An decoction (SMYAD) attenuate autophagy and apoptosis via the PDE5A-AKT and TLR4-NOX4 pathways in isoproterenol (ISO)-induced heart failure models. *Pharmacol Res* 2022; 176: 106077. PMID: 35026404
- 18- Tripathi MK, Rasheed MSU, Mishra AK, Patel DK, Singh MP. Silymarin protects against impaired autophagy associated with 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced Parkinsonism. *J Mol Neurosci* 2020; 70(2): 276-83. PMID: 31732923
- 19- Andani FM, Talebi-Garakani E, Ashabi G, Ganbarirad M, Hashemnia M, Sharifi M, et al. Exercise-activated hepatic autophagy combined with silymarin is associated with suppression of apoptosis in rats subjected to dexamethasone induced-fatty liver damage. *Mol Biol Rep* 2024; 51(1): 928. PMID: 39172304
- 20- Sharma B, Chaube U, Patel BM. Beneficial effect of silymarin in pressure overload induced experimental cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Toxicol* 2019; 19(1): 23-35. PMID: 29968071
- 21- Bayat G, Mazloom R, Hashemi SA, Pourkhalili K, Fallah P, Shams A, et al. Silymarin administration attenuates Cirrhotic-induced cardiac abnormality in the rats: a possible role of β 1-adrenergic receptors and L-type voltage-dependent calcium channels. *Iran J Med Sci* 2022; 47(4): 367. PMID: 35919076
- 22- Sheta NM, Elfeky YA, Boshra SA. Cardioprotective Efficacy of Silymarin Liquisolid in Isoproterenol Prompted Myocardial Infarction in Rats. *AAPS PharmSciTech* 2020; 21(3): 81. PMID: 31974855.