دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تربت جام
مجله تحقیق و توسعه سلامت
دوره ۲ ،شماره ۳، پاییز ۱۴۰۳

تأثیر چاقی القاشده با رژیم غذایی پرچرب بر پروفایل لیپیدی، شاخص‌های استرس اکسیداتیو و آپوپتوز سلولی در موش‌های صحرایی مدل ویستار و رده سلولی سرطان تخمدان

عاطفه سپهریان(MSc)[۱]، رضا متقی پور(MSc)[۱]، جلیل مشاری (MD)[۲]، احمد قاسمی (PhD) [۳*]

مقاله پژوهشی

چکیده

سابقه و هدف: این مطالعه با هدف بررسی اثرات چاقی القاشده با رژیم غذایی پرچرب (HFD) بر پروفایل لیپیدی، شاخص‌های استرس اکسیداتیو در پلاسما و تخمدان موش‌های صحرایی ویستار و همچنین اثرات ضد آپوپتوزی سرم این موش‌ها بر رده سلولی سرطان تخمدان (SKOV3) انجام شد.

مواد و روش: در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار به دو گروه تغذیه‌شده با رژیم پرچرب (HFD) و رژیم استاندارد کنترل (SCD) تقسیم شدند. پس از ۱۴ هفته، وزن بدن، فاکتورهای بیوشیمیایی، شاخص‌های استرس اکسیداتیو و تغییرات بافتی تخمدان مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین اثر سرم گرفته‌شده از دو گروه بر آپوپتوز سلول‌های SKOV3 در شرایط آزمایشگاهی ارزیابی شد.

یافته ها: رژیم HFD به‌طور معناداری باعث افزایش وزن($P < 0.01$) ، سطح گلوکز خون ($P < 0.05$) و تری‌گلیسرید ($P < 0.01$)نسبت به رژیم SCD شد. در تخمدان موش‌های تغذیه‌شده باHFD ، سطح مالون‌دی‌آلدئید (MDA) افزایش معناداری نشان داد (۶/۱ ±۱۳۱/۵ در مقایسه با ۷۲/۴±۵/۴ نانومول/گرم بافت) و فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT)کاهش یافت (۵۲۵/۳±۳۳ و ۷/۲±۱/۶ در برابر ۱۸۹±۲۳ و ۱۶/۲±۲/۳ واحد/دقیقه/گرم بافت؛ به‌ترتیب). این تغییرات در نمونه‌های پلاسما نیز مشاهده شد. تیمار سلول‌های SKOV3 با سرم موش‌های HFD به‌طور معناداری آپوپتوز سلولی را مهار کرد.

نتیجه گیری: افته‌ها نشان داد که چاقی ناشی از رژیم پرچرب با تغییر در پروفایل لیپیدی و افزایش استرس اکسیداتیو، می‌تواند بر پیشرفت سرطان تخمدان تأثیرگذار باشد.

واژگان کلیدی: چاقی، رژیم پرچرب، پروفایل لیپیدی، استرس اکسیداتیو، آپوپتوز، سرطان تخمدان

نویسنده مسئول: احمد قاسمی ،استادیار بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی، تغذیه، صنایع غذایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران
تلفن تماس: ۰۵۱۴۴۲۲۴۴۵ E-mail: Ghasemi.a51@gmail.com

۱. گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ازاد اسلامی واحد نیشابور، نیشابور، ایران
۲. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران
۳. گروه بیوشیمی-تغذیه -صنایع غذایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران

دریافت:۱۴۰۳/۰۵/۲۱ **اصلاح: ۱۴۰۳/۰۸/۱۵** **پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۰۶**

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61186/jhrd.2.3.35]

مقدمه

چاقی با افزایش خطر ابتلا به بسیاری از سرطان‌ها از جمله پستان، روده بزرگ، آندومتر و غیره مرتبط است در حال حاضر موارد جدید سرطان حدود یک میلیون نفر با نیم میلیون مرگ ناشی از سرطان در سال است و تقریباً از هر پنج مورد یک نفر به دلیل چاقی است (۱و۲). تصور می‌شود که التهاب مزمن و سرکوب سیستم ایمنی ارتباطی بین چاقی و سرطان باشد (۳). سرطان تخمدان اپیتلیال (OC) یکی از کشنده ترین سرطان‌ها با بقای کلی ۵ ساله تنها ۳۰ تا ۴۰ درصد است. شواهد فزاینده نشان می‌دهد که چاقی یک عامل خطر مهم برای OC است و با پیامدهای بدتر برای این بیماری همراه است (۴). با توجه به پیش آگهی بد کلی OC و افزایش نرخ چاقی، بررسی چاقی به عنوان یک عامل خطر بالقوه قابل تعدیل که ممکن است خطر را معکوس کند و منجر به پیشگیری و بهبود نتایج برای OC شود، ضروری است. مکانیسم مولکولی برای القا سرطان تخمدان به وسیله چاقی به خوبی شناخته نشده است هرچند افزایش استرس اکسیداتیو (۵) و التهاب (۶) به عنوان مکانیسم های احتمالی مطرح است.

مطالعات نشان می‌دهند که مصرف رژیم غذایی پرچرب (High-Fat Diet (HFD)) یک تعادل انرژی مثبت ایجاد می‌کند، باعث ذخیره بیش از حد چربی در بافت چربی می‌شود و شروع و پیشرفت چاقی را تشدید می‌کند (۷). مطالعات قبلی همچنین نشان داده اند که چاقی ناشی از HFD باعث رشد سلولی و زنده ماندن سرطان‌های مختلف مرتبط با خانم‌ها مانند سرطان‌های اندومتریوم(۸) ، پستان(۹) و تخمدان (۱۰) می‌شود، با این حال مکانیسم کامل پیشرفت این سرطان‌ها توسط HFD نامشخص است. اختلال در تولید و ترشح آدیپوکین‌ها و تولید سیتوکین‌های پیش التهابی به عنوان مکانیسم های القا سرطات تحت تاثیر چاقی شناخته می‌شوند. (۱۱). لپتین و آدیپونکتین دو آدیپوکین اصلی هستند که در تنظیم متابولیسم انرژی اثرگذار هستند (۱۲). در مطالعات گذشته مشخص شده است که بین سطوح آدیپوکینی و احتمال ابتلا به سرطان‌های ناشی از چاقی ارتباط وجود دارد (۱۲, ۱۳) در حالی که سطح آدیپونکتین ارتباط منفی با توسعه سرطان ناشی از چاقی نشان می‌دهد (۱۳). در مطالعه ای نشان داده شده است که تغذیه موش‌ها با HFD به مدت ۱۴ هفته باعث افزایش قابل توجه وزن موش‌ها ، غلظت لپتین و فاکتور های التهابی نسبت به موش‌ها تغذیه شده با غذای استاندارد (SCD) شده است. (۱۴). وضعیت تعادل اکسیدان / آنتی اکسیدانی یک عامل خطر شناخته شده برای پیشرفت سرطان تخمدان است (۱۵). به طور کلاسیک، مشخص شده است که در نمونه خون افراد مبتلا به سرطان تخمدان شاخص های استرس اکسیداتیو به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به افراد سالم افزایش نشان داده است (۱۵). هیپرلیپیدمی، هیپرگلیسمی و افزایش سایتوکین‌های پیش التهابی به همراه عدم تعادل مارکر های اکسیدان و آنتی اکسیدان به صورت سینرژستیک ممکن است رشد سلولی و تشکیل تومور در بافت ها از جمله تخمدان را القا نمایند(۱۶).

با توجه به روند روبه رشد چاقی و اینکه وضعیت استرس اکسیداتیو ناشی از چاقی به عنوان یک عامل مهم در ایجاد سرطان گزارش شده است (۱۷)، این مطالعه با هدف تعیین تأثیر رژیم غذایی پرچرب (HFD) بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو در مدل موشی انجام شد. ابتدا، اثر HFD بر پروفایل لیپیدی، سطح پلاسمایی مالون‌دی‌آلدئید (MDA)، و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی شامل کاتالاز (CAT) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در پلاسما و بافت تخمدان موش‌های صحرایی ویستار ارزیابی شد. سپس، تأثیر سرم‌های حاصل از موش‌های تغذیه‌شده با HFD بر آپوپتوز سلول‌های رده SKOV3 سرطان تخمدان مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

روش های حیوانی: کار با حیوانات پس از اخذ کد اخلاق از دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور و مطابق با استانداردهای کار با حیوانات آزمایشگاهی و با رعایت کامل اصول حقوق حیوانات انجام شد. تعداد ۲۰ موش صحرایی ماده نژاد ویستار با وزن ۱۳۰ تا ۱۴۰ گرم از مرکز حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی مشهد (مشهد، ایران) تهیه شدند. موش‌ها به صورت جداگانه در یک اتاق دارای تهویه مطبوع (۲±۲۵ درجه سانتی گراد) با رطوبت ۵۰ – ۶۰ درصد در یک چرخه نور/ تاریکی ۱۲ ساعته قرار گرفتند و دسترسی آزاد به خوراک آزمایشگاهی و آب خالص داشتند. حیوانات به طور تصادفی به دو گروه (۱۰ سر، هر گروه) شامل موش‌های تغذیه شده با

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61186/jhrd.2.3.35]

SCD و موش‌های تغذیه شده با HFD دسته بندی شدند. SCD با ۱۰درصد کیلوکالری از چربی و HFD با ۶۰درصد کیلوکالری از چربی از Research Diets, Inc (New Brunswick, NJ 08901 USA)تهیه شد.

وزن بدن موش‌ها در هر گروه به‌صورت هفتگی تا پایان هفته چهاردهم ثبت شد. حیوانات با استفاده از کتامین 85) (mg/kg و والیوم (10 mL/kg) بیهوش شدند. نمونه‌های خون برای ارزیابی قند خون، کلسترول، تری‌گلیسرید و شاخص‌های استرس اکسیداتیو جمع‌آوری شدند. سرم‌ها با سانتریفیوژ در ۶۰۰ gبه مدت ۱۵ دقیقه جداسازی شده و در دمای منفی ۱۵ درجه سانتی‌گراد برای تجزیه‌وتحلیل‌های بعدی نگهداری شدند.

تهیه نمونه بافت و آنالیز شاخص های استرس اکسیداتیو

نمونه بافت تخمدان جهت اندازه‌گیری شاخص های استرس اکسیداتیو و جهت بررسی برش بافتی تهیه شد. بافت تخمدان (یک گرم) در ۱۰ میلی لیتر بافر فسفات (pH 7.4) همگن شد و با سرعت ۸۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه در دمای چهار درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد. مایع رویی جمع آوری شد. آنالیزهای پروتئینی و آنزیمی با استفاده از این مایع رویی انجام شد. سطح MDA در تخمدان ها با اندازه‌گیری کالریمتری بسترهای واکنش‌دهنده اسید تیوباربیتوریک (TBARS) (۱۸) برآورد شد. برای این منظور ۰/۱۵میلی لیتر از محلول پروتیینی استخراج شده از بافت به مدت ۶۰ دقیقه با بستر های حاوی TBA در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد و pH=3.4 انکوبه شدند. پس از سرد شدن در یخچال کمپلکس رنگی حاصل به محلول n- بوتانول منتقل شد. جذب مایع رویی شفاف که حاوی کمپلکس MDA-(TBA2) می‌باشد در طول موج 535 نانومتر اندازه‌گیری شد . محلول TEP (1,1,3,3-tetraethoxypropane) به عنوان استاندارد MDA استفاده شده استسنجش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی فعالیت CAT و SOD در بافت هموژن تخمدان فعالیت های CAT با استفاده از روش Chance و Maehly با تغییرات مختصری انجام شده است. محلول واکنش فعالیت های CAT شامل: ۲/۵ میلی لیتر بافر فسفات ۵۰ میلی مول (pH 5.0)، ۰/۴ میلی لیتر (۵/۹ میلی مولار) H2O2 و ۰/۱ میلی لیتر عصاره آنزیمی بوده است. تغییرات در جذب محلول واکنش در ۲۴۰ نانومتر پس از ۶۰ ثانیه تعیین شد. یک واحد فعالیت CAT به عنوان تغییر در جذب 0.01 واحد در دقیقه تعریف شد (۱۹).

فعالیت SOD در هموژنه های بافتی و پلاسما با روش‌هایی که محققان قبلا گزارش کرده‌اند مورد سنجش قرار گرفته است (۱۹). مخلوط واکنش این روش شامل: ۰/۱ میلی لیتر متوسولفات فنازین (۱۸۶ میکرومولار)، ۱/۲ میلی لیتر بافر پیروفسفات سدیم (۰/۰۵۲ میلی مولار pH ۷)، ۰/۳ میلی لیتر مایع رویی پس از سانتریفیوژ (g۱۵۰۰ برای ۱۰ دقیقه و در ادامه g۱۰۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه) هموژنات بافتی به مخلوط واکنش اضافه شد. واکنش آنزیمی با افزودن ۰/۲ میلی لیتر NADH (۷۸۰ میکرومولار) و ۰/۲ میلی لیتر اپی نفرین (۵۶۰ میکرومولار) آغاز شد و پس از یک دقیقه با افزودن یک میلی لیتر اسید استیک گلاسیال متوقف شد. تغییرات در جذب در ۴۸۰ نانومتر در فواصل ۱۵ ثانیه به مدت یک دقیقه ثبت شد. یک واکنش کنترل متشکل از تمام مواد تشکیل دهنده به جز آنزیم به طور همزمان مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یک واحد فعالیت آنزیم به عنوان مهار ۵۰ درصدی فعالیت آنتی‌اکسیدانی اپی نفرین موجود در سیستم سنجش تعریف شد (۱۶).

بررسی آپوپتوز سلولی با فلوسیتومتری

فلوسیتومتری با هدف تعیین درصد سلول‌های آپوپتوز شده در پاسخ به HFD انجام شده است. رده سلولی SKOV3 (سلول های سرطانی تخمدان اپیتلیال) از بانک ملی سلول ایران (NCBI، انستیتو پاستور ایران) تهیه شد. سلول‌ها در محیط کشت RPMI-۱۶۴۰ ; کشت داده شد و به مدت ۲۴ ساعت با نمونه سرم دریافت شده از گروه HFD، SCD تیمار شد. سلول‌ها با محلول PBS سرد که حاوی ۲۰ میکرومولار کلسیم است شستشو داده شدند و دوباره در شرایط قبل سانتریفوژ گردید. بعد از جدا نمودن سلول‌ها، به سلول‌ها ۳۰۰ میکرولیتر محلول بافر اتصال اضافه گردید و ۱۵ دقیقه در چهار درجه سانتی گراد در تاریکی انکوبه شدند، جهت اتصال رنگ FITC متصل به Annexin V به فسفاتدیل سرین سطح سلول های آپوپتوز شده سه میکرولیتر محلول Annexin V به هر یک از نمونه‌ها اضافه شد و ۱۵

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61186/jhrd.2.3.35]

دقیقه در تاریکی در چهار درجه سانتی گراد انکوبه شد. جهت شناسایی سلول های نکروز شده سه میکرولیتر محلول PI به هر نمونه اضافه شد و مجدداً ۱۵ دقیقه در چهار درجه سانتی گراد در تاریکی انکوبه شد. بعد از اضافه کردن محلول Annexin/PI به هر تیمار، نمونه‌ها در تاریکی و بر روی یخ به محل فلوسیتومتر منتقل شده و حداکثر ظرف مدت یک ساعت با دستگاه فلوسیتومتر قرائت گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

آزمایش ها حداقل سه بار تکرار شده است و نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار سه تکرار گزارش شده است. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۸) انجام شده است. برای مقایسه نتایج بین دو گروه موشی از آنالیز Student's t-test استفاده شده است. $P <0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

مقایسه فاکتور های بیوشیمایی در دوگروه موش ویستار تغذیه شده با HFD و SCD

وزن موش‌های ویستار تغذیه شده با HFD (۱۵ ±۴۱۰) به طور معنی داری نسبت به موش‌های تغذیه شده با SCD (۱۰ ± ۲۹۰) بیشتر بود. علاوه بر این، برخی از پارامترهای بیوشیمیایی در سرم موش اندازه‌گیری شد تا مشخص شود آیا HFD بر عملکردهای متابولیک تأثیر می‌گذارد یا خیر. تغذیه با HFD به مدت ۱۴ هفته باعث افزایش سطح سرمی گلوکز($P <0.05$)و تری گلیسیرید ($P <0.01$) در موشهای صحرایی ویستار در مقایسه با گروه تغذیه شده با SCD شده است. همچنین این تیمارها هیچ اثر معنی داری بر سطح کلسترول ($P <0.08$)، LDL ($P <0.07$)، HDL ($P <0.06$) و نسبت کلسترول به HDL ($P <0.09$) نداشته است(جدول یک).

مقایسه فاکتور های استرس اکسیداتیو در دوگروه موش ویستار تغذیه شده با HFD و SCD

پراکسیداسیون لیپیدی و تشکیل MDA در دو گروه در شکل یک نشان داده شده است. اختلاف در غلظت پلاسمایی MDA در موش‌های های تغذیه شده با HFD نسبت به موش‌های SCD قابل ملاحظه بود($P <0.05$). همچنین درنمونه هموژن تخمدان موش‌های تغذیه شده با HFD سطح بالایی از MDA در مقایسه با موش‌های تغذیه شده با SCD مشاهده شد ($P <0.01$) آنالیز آنزیم های CAT و SOD در نمونه سرم و نمونه هموژن بافت تخمدان از دو گروه همچنین تفاوت های معنی داری را نشان داد. میزان فعالیت آنزیم CAT در بافت هموژن تخمدانی موش‌های تغذیه شده با HFD به طور معنی داری کمتر از موش‌های تغذیه شده با SCD بود ($P <0.01$). تفاوت در نمونه پلاسمای دو گروه نیز مشاهده شده است ($P <0.01$). همچنین فعالیت آنزیم SOD در نمونه تخمدان موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی HFD در مقایسه با موش‌های کنترل کاهش یافته است ($P <0.01$) این تفاوت ها در نمونه پلاسما دو گروه هرچند کمتر اما مشاهده شد ($P <0.01$).

برش بافتی از تخمدان دوگروه موش ویستار تغذیه شده با HFD و SCD

در برش بافت گرفته شده از تخمدان موش‌های تغذیه شده با HFD (شکل دو) وجود ساختارهای Cystic وشبه پاپیلاری مفروش شده با سلول های تومور نشانه‌ای از شروع تشکیل تومور در تخمدان این گروه است. در موش‌های کنترل این ساختارها کمتر دیده می‌شود. در تصویر مربوط به تخمدان این گروه تشکیل و جدا شدن یک تخمک به خوبی نشان داده شده است.

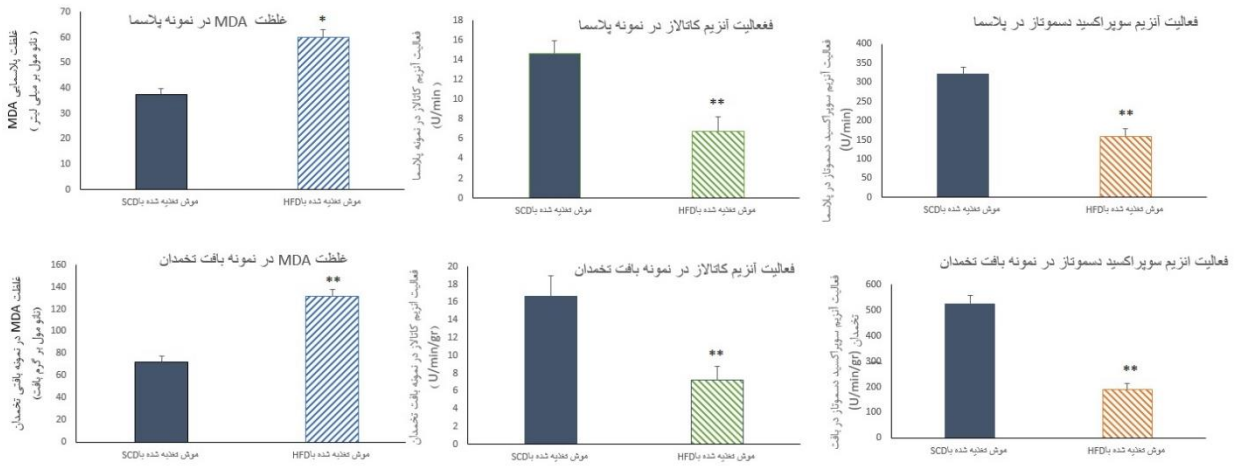
تاثیر نمونه سرم جداسازی شده از موش ویستار تغذیه شده با HFD و SCD بر آپپوتوز سلولی

همانطور که در شکل سه قابل مشاهده است میزان سلول های آپوپتوز شده و نکروز شده در نمونه HFD به طور قابل ملاحظه‌ای از سلول‌های تیمار شده با SCD و نمونه کنترل کمتر بوده است. همچنین میزان مرگ سلولی در نمونه های تیمار شده با سرم موش تغذیه شده با SCD با اختلاف معنی داری نسبت به نمونه‌های تیمار شده با آب مقطر کمتر بود.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61186/jhrd.2.3.35]

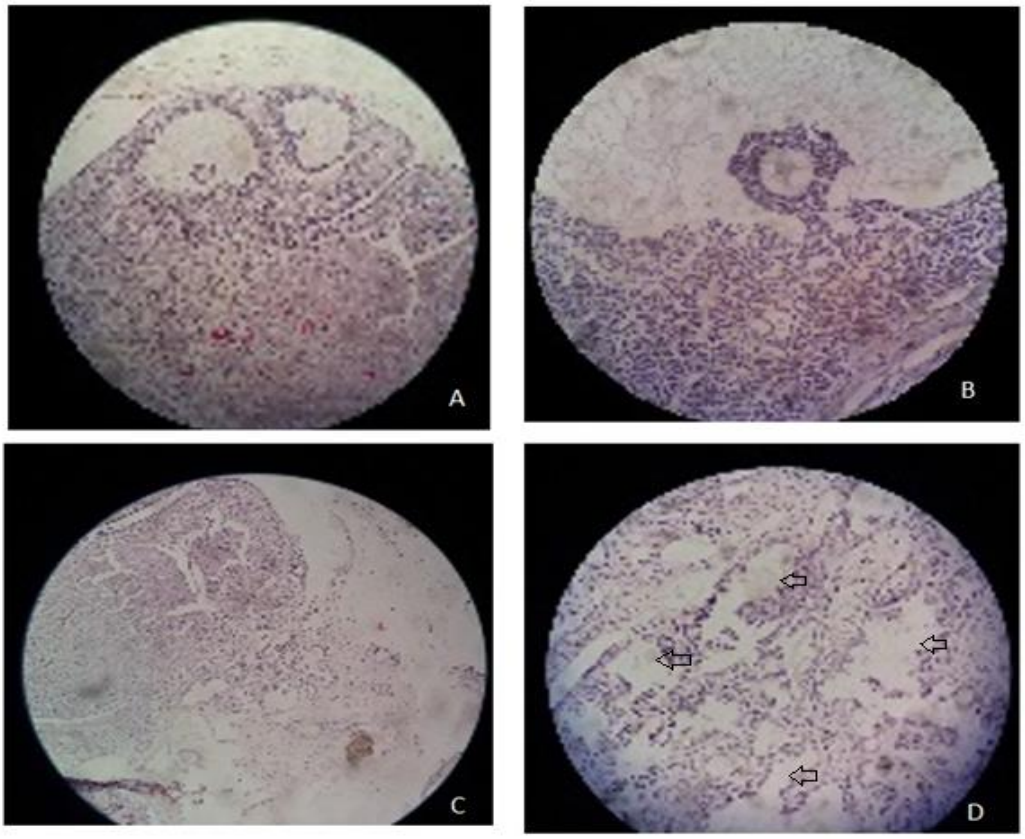
جدول ۱: مقایسه وزن و فاکتور های بیوشیمیایی طی ۱۴ هفته تغذیه با رژیم غذایی پرچرب نسبت به گروه کنترل

پارامتر	موش‌های تغذیه شده با HFD	موش‌های تغذیه شده با SCD	P value
Cholesterol (mg/dl)	۹۸/۷±۱۵	۹۶/۵±۲۲	0.08
Triglyceride(mg/dl)	۲۱۵/۴±۱۱	۹۶/۵±۸	P <0.01
LDL-C(mg/dl)	۳۷/۷±۸	۳۷/۰۴±۱۰	0.07
HDL-C(mg/dl)	۴۳/۰۸±۵	۴۲/۷±۷	0.06
Ratio Cholesterol: HDL	۲/۲۹ ± ۰/۸۷	۲/۲۵ ± ۰/۶۶	0.09
Fasting blood glucose(mg/dl)	۱۳۹/۹±۸	۸۱/۲±۵	P <0.05
Whight (gr)	۴۱۰±۱۵	۲۹۰±۱۰	P < 0.01

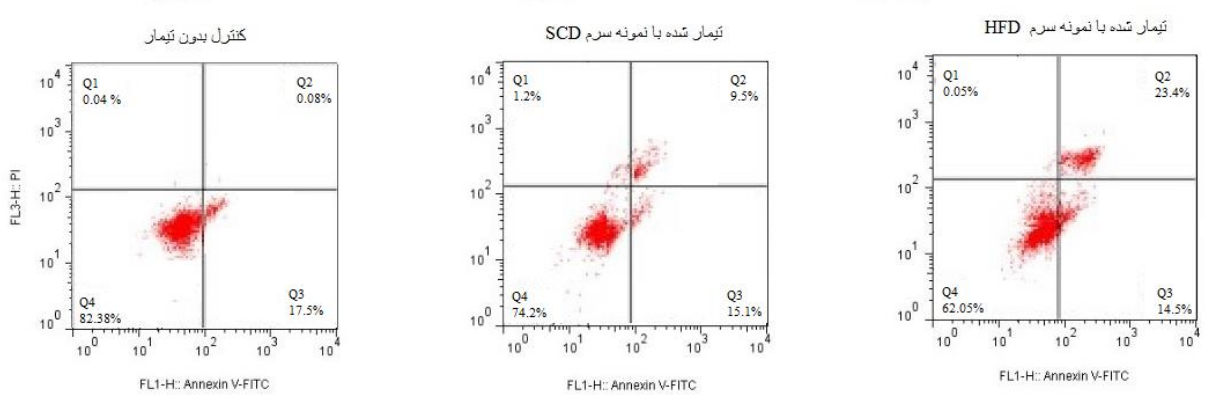


شکل ۱ : مقایسه شاخص های استرس اکسیداتیو در گروه تغذیه شده با HFD و گروه کنترل در دو نمونه تخمدان و پلاسما . هر گرووه شامل ۱۰ حیوان بوده است. مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار از ۱۰ حیوان نشان داده شده است. علامت * یعنی P <0.05 و علامت ** یعنی P <0.01.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61186/jhrd.2.3.35]



شکل ۲: برش عرضی از باقت تخمدان گروه کنترل (A , B) و گروه تغذیه شده با HFD (C و D)، وجود ساختارهای Cystic وشبه پاپیلاری مفروش شده باسلول های تومور در برش بافت گرفته شده از تخمدان موش‌های تغذیه شده با HFD (با فلش مشخص شده است) نشانه‌ای از شروع تشکیل تومور در تخمدان این گروه است.



شکل ۳ : مقایسه اثر نمونه سرم دریافت شده از گروه HFD ، SCD بر روی آپپوتوز سلولی سلول های SKOV3 نسبت به نمونه کنترل بدون تیمار. نمونه سرم موش‌هایی که با HFD تغذیه شده اند به طور قابل توجه ای نسبت به گروه کنترل آپپوتوز سلولی افزایش یافته است. درصد آپوپتوز سلولی (مجموع Q2 و Q3 در شکل که نشاندهنده Late apoptosis و Early apoptosis است) برای نمونه کنترل 17.58% و برای نمونه تیمار شده با سرم موش‌های تغذیه شده با HFD وSCD به ترتیب 37.9% و 24.6% بوده است.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61186/jhrd.2.3.35]

بحث

عوارض مرتبط با چاقی در جوامع مختلف در جهان در حال افزایش است (۱). مصرف HFD و مواد غذایی پرانرژی عامل اصلی ایجاد این عوارض در نظر گرفته می‌شود (۱۶). چاقی به عنوان یک ریسک فاکتور در القا سرطان در بافت‌های مختلف شناخته می‌شود (۱). رژیم HFD استفاده شده در این مطالعه حاوی درصد بالای اسید چرب غیر اشباع بوده است (۱۴). چربی‌های اشباع موجود در HFD مسئول افزایش سطح گلوکز و تری گلیسیرید هستند. براساس مطالعات قبلی، موش‌هایی که با رژیم غذایی پرچرب تغذیه شده بودند، غلظت گلوکز سرم را افزایش دادند (۲۰).

در مطالعه حاضر نشان داده شد، سطوح محصول پراکسیداسیون لیپیدی مالون دی آلدئید، در موش‌های تغذیه شده با HFD افزایش یافت. استرس اکسیداتیو ناشی از مصرف HFD در اکثر مدل‌های تجربی و بیماران با شرایط بالینی مشهود است (۲۱, ۲۲). افزایش پارامترهای استرس اکسیداتیو ممکن است با کاهش فعالیت SOD و کاتالاز مشاهده شده در مطالعه حاضر مرتبط باشد. این یافته این مطالعه در رابطه با اختلال در تعادل اکسیدان/ آنتی اکسیدانی تحت تاثیر HFD با سایر مطالعات در این زمینه هم راستا است (۲۳, ۲۴).

در مطالعه پیش رو برش بافتی از تخمدان موش‌های تغذیه شده با HFD تغییرات بافتی قابل توجه‌ای نسبت به موش‌های تغذیه شده با SCD نشان می‌دهد. همانطور که در برش بافتی مشخص است ساختارهای Cystic و شبه پاپیلاری مفروش شده با سلول‌های تومور در برش بافت گرفته شده از تخمدان موش‌های تغذیه شده با HFD که نشانه‌ای از شروع تشکیل تومور در تخمدان این گروه قابل مشاهده است و در نمونه کنترل وجود ندارد. در مطالعه قبلی ما، نقش التهاب به عنوان یک مکانیسم برای القا سرطان تخمدان در موش‌های تغذیه شده با HFD مورد مطالعه قرار گرفته است. در آن مطالعه موش‌های تغذیه شده با HFD سطوح بالایی از لپتین و سایتوکاین های التهابی را نشان دادند (۱۴). استرس اکسیداتیو همچنین به عنوان یک مکانیسم مخرب برای آسیب به بافت های مختلف مطرح است (۵, ۲۴).

اسیدهای چرب اشباع موجود در HFD عامل بسیار مهمی در افزایش شاخص های استرس اکسیداتیو در پلاسما و بافت ها هستند (۲۵). افزایش سطح MDA همراه با کاهش فعالیت SOD و کاتالاز در بافت تخمدان گویای افزایش فعالیت استرس اکسیداتیو در بافت تخمدان موش‌های تغذیه شده با HFD است. استرس اکسیداتیو افزایش التهاب در بافت تخمدان را القا می‌نماید و به عنوان یک مکانیسم احتمالی برای شروع سرطان مطرح است.

در بررسی‌های کشت سلولی این مطالعه، تیمار رده های سلولی سرطان تخمدان با HFD به طور قابل ملاحظه ای اپوپتوز سلولی در این سلول‌ها را مهار کرده است. لیپیدهای موجود در این نوع رژیم غذایی نقش مهمی در مهار آپوپتوز سلولی در این سلول‌ها دارند. مطالعات قبلی نشان داده اند تغذیه نقش مهمی در برهم زدن تعادل اکسیدان/ آنتی اکسیدانی و ایجاد استرس اکسیداتیو دارد. شروع سرطان که با افزایش رشد سلول‌ها همراه است ممکن است به وسیله سطوح بالای گونه های فعال اکسیژن (ROS) تولید شده تحت رژیم های غذایی القا گردد. مولکول‌های ROS از طریق ایجاد جهش در مولکول DNA و تحریک مسیرهای سیگنالینگ منتهی به رشد باعث مهار آپوپتوز سلولی و القا رشد، مهاجرت و تهاجم سلول ها می‌گردد (۲۶). همچنین در چندین مطالعه کشت سلولی مشخص شده است که اسید های چرب به صورت تنها یا ترکیبی باعث رشد سلولی و مهار آپوپتوز سلولی می شوند (۲۷, ۲۸). این نتیجه در راستای مطالعات قبلی انجام شده توسط سایر محققان است. همچنین در یک مطالعه مروری در ارتباط با نقش لیپید بر روی تامین انرژی سلول های سرطانی مشخص شده است که رژیم غذایی پرچرب از لحاظ تامین انرژی بر تقسیم شدن بیشتر سلول‌ها و مهار آپوپتوز سلولی مهم هستند (۲۹) در این مطالعه مهار آپوپتوز سلولی سلول‌های SKOV3 به وسیله نمونه‌های سرم گرفته شده از موش‌های تغذیه شده با HFD در مدل کشت سلولی، را می‌توان به حضور غلظت‌های بالای لیپیدها (که باعث افزایش استرس اکسیداتیو شده و القا کننده رشد سلول می‌باشند) و سایر فاکتورهای دیگر مانند عوامل التهابی (که در این مطالعه اندازه‌گیری نشده است) نسبت داد.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61186/jhrd.2.3.35]

در مطالعه ای مشابه تیمار سلول های سرطان پروستات با سرم موش‌های تغذیه شده با HFD به طور قابل ملاحظه ای رشد سلولی و مهاجرت سلولی را نسبت به تیمار با سرم موش‌های تغذیه کننده با SCD افزایش داده است (۳۰).

نتیجه گیری

این مطالعه شواهد قابل توجهی را ارائه می‌دهد که چاقی القا شده به وسیله رژیم غذایی پرچرب (HFD) نقشی مهم در ایجاد آسیب سلولی در تخمدان و تحریک آغاز و پیشرفت سرطان تخمدان ایفا می‌کند. نتایج نشان داد که افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو ناشی از سطوح بالای لیپیدها در بافت تخمدان، عامل کلیدی در القای تومورهای تخمدانی است. بنابراین، HFDبه عنوان عاملی محرک در توسعه سرطان تخمدان شناخته می‌شود. هرچند که این تحقیق در مدل حیوانی و تحت شرایط آزمایشگاهی انجام شده است، برای تایید نهایی این نتایج و بررسی دقیق‌تر اثرات آن در انسان‌ها، نیاز به تحقیقات بیشتری است. تفاوت‌های بیولوژیکی، محیطی، و رفتاری بین انسان و مدل‌های حیوانی مانند تفاوت‌های ژنتیکی و شرایط زندگی می‌تواند تاثیرات مطالعه را بر روی انسان محدود کند. به همین دلیل، تکرار این تحقیقات در نمونه‌های انسانی برای بررسی دقیق‌تر اثرات رژیم غذایی پرچرب بر سرطان تخمدان ضروری به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری

از همه همکارانی که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایم. این مقاله با کد اخلاق IR. IUA.MSHD.REC.1398.223 و IR.IUA.MSHD.REC.1398.229توسط نویسندگان اول و دوم به انجام رسیده است. لازم به ذکر است که میزان مشارکت نویسندگان اول و دوم در انجام این تحقیق کاملاً برابر بوده است.

تعارض منافع: وجود ندارد

References

1. Avgerinos, K.I., et al., Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. Metabolism, 2019. 92: p. 121-135.
2. Siegel, R.L., A.N. Giaquinto, and A. Jemal, Cancer statistics, 2024. CA: a cancer journal for clinicians, 2024. 74(1):12-49.
3. Khandekar, M.J., P. Cohen, and B.M. Spiegelman, Molecular mechanisms of cancer development in obesity. Nature Reviews Cancer, 2011. 11(12): 886-895.
4. Tworoger, S.S. and T. Huang, Obesity and ovarian cancer. Obesity and cancer, 2016: 155-176.
5. Zuo, T., M. Zhu, and W. Xu, Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. Oxidative medicine and cellular longevity, 2016. 2016(1): 85-89.
6. Macciò, A. and C. Madeddu, Inflammation and ovarian cancer. Cytokine, 20 .58(2) : 133-147.
7. Al-Wahab, Z., et al., Metformin prevents aggressive ovarian cancer growth driven by high-energy diet: similarity with

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61186/jhrd.2.3.35]

calorie restriction. Oncotarget, 2015. 6(13): p. 10908.
8. Onstad, M.A., R.E. Schmandt, and K.H. Lu, Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. Journal of Clinical Oncology, 2016. 34(35): 4225-4230.
9. Hao, Y., et al., Reassessing the causal role of obesity in breast cancer susceptibility: a comprehensive multivariable Mendelian randomization investigating the distribution and timing of exposure. International journal of epidemiology, 2023. 52(1): 58-70.
10. Baumann, K.E., et al., High-fat diet and obesity are associated with differential angiogenic gene expression in epithelial ovarian cancer. Gynecologic Oncology, 2023. 179: 97-105.
11. Louie, S.M., L.S. Roberts, and D.K. Nomura, Mechanisms linking obesity and cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2013. 1831(10): 499-508.
12. Stępień, S., et al., The role of selected adipocytokines in ovarian cancer and endometrial cancer. Cells, 2023. 12(8): 1118.
13. Bocian-Jastrzębska, A., A. Malczewska-Herman, and B. Kos-Kudła, Role of leptin and adiponectin in carcinogenesis. Cancers, 2023. 15(17): 4250.
14. Saeidi, J., et al., Dietary fats promote inflammation in Wistar rats as well as induce proliferation, invasion of SKOV3 ovarian cancer cells. Journal of food biochemistry, 2020. 44(5): e13177.
15. Batista, L., T .Gruosso, and F. Mechta-Grigoriou, Ovarian cancer emerging subtypes: role of oxidative stress and fibrosis in tumour development and response to treatment. The international journal of biochemistry & cell biology, 2013. 45(6): 1092-1098.
16. Lasker, S ,.et al., High-fat diet-induced metabolic syndrome and oxidative stress in obese rats are ameliorated by yogurt supplementation. Scientific reports, 2019. 9(1): 20026.
17. Jelic, M.D., et al., Oxidative stress and its role in cancer. Journal of cancer research and therapeutics, 2021. 17(1): 22-28.
18. Tug, T., et al., Comparison of serum malondialdehyde levels determined by two different methods in patients with COPD: HPLC or TBARS methods. Laboratory Medicine, 2005. 36(1): 41-44.
19. Khan, R.A ,.Protective effects of Sonchus asper (L.) Hill,(Asteraceae) against CCl 4-induced oxidative stress in the thyroid tissue of rats. BMC complementary and alternative medicine, 2012. 12: 1-8.
20. Timmers, S., et al., Differential effects of saturated versus unsaturated dietary fatty acids on weight gain and myocellular lipid profiles in mice. Nutrition & diabetes, 2011. 1(7): e11-e11.
21. Mohammadi, A.A., et al., Effects of probiotics on biomarkers of oxidative stress and inflammatory factors in petrochemical workers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. International journal of preventive medicine, 2015. 6(1): 82.
22. Yadav, H., S. Jain, and P.R. Sinha, Oral administration of dahi containing probiotic Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei delayed the progression of streptozotocin-induced diabetes in rats. Journal of Dairy Research, 2008. 75(2): 189-195.
23. Ulla, A., et al., Supplementation of Syzygium cumini seed powder prevented obesity, glucose intolerance, hyperlipidemia and oxidative stress in high carbohydrate high fat diet induced obese rats. BMC complementary and alternative medicine, 2017. 17: 1-13.
24. Lee, J.H., et al., Red beet (Beta vulgaris L.) leaf supplementation improves antioxidant status in C57BL/6J mice fed high fat high cholesterol diet. Nutrition research and practice, 2009. 3(2): 114.
25. Yang, J., et al., Oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease: effects of omega-3 fatty acid supplementation. Nutrients, 2019. 11(4): 872.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61186/jhrd.2.3.35]

26. Saha, S.K., et al., Correlation between oxidative stress, nutrition, and cancer initiation. International journal of molecular sciences, 2017. 18(7): 1544.
27. Chan, S.-H., et al., Oleate-induced PTX3 promotes head and neck squamous cell carcinoma metastasis through the up-regulation of vimentin. Oncotarget, 2017. 8(25): 41364.
28. Balaban, S., et al., Heterogeneity of fatty acid metabolism in breast cancer cells underlies differential sensitivity to palmitate-induced apoptosis. Molecular oncology, 2018. 12(9): 1623-1638.
29. Beyaz, S., et al., High-fat diet enhances stemness and tumorigenicity of intestinal progenitors. Nature, 2016. 531(7592): 53-58.
30. Hu, M.B., et al., High-fat diet-induced adipokine and cytokine alterations promote the progression of prostate cancer in vivo and in vitro. Oncology Letters, 2018. 15(2): 1607-1615.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61186/jhrd.2.3.35]

Torbat Jam University of Medical Sciences
Health Research and Development Journal
Vol. 2, No. 3, November 2024

The Effect of Obesity Induced by High-Fat Diet on Lipid Profile, Oxidative Stress Markers, and Cellular Apoptosis in Wistar Rat Model and Ovarian Cancer Cell Line

Atefeh Sepehrian (MSc)[1], Reza Motaghipour (MSc)[1], Jalil Moshari (MD)[2], Ahmad Ghasemi (PhD)[3]*

Original Article

Abstract

Background and Objective: This study aimed to investigate the effects of obesity induced by a high-fat diet (HFD) on the lipid profile, oxidative stress markers in plasma and ovaries of Wistar rats, as well as the anti-apoptotic effects of their serum on the ovarian cancer cell line (SKOV3).

Materials: In this experimental study, female Wistar rats were divided into two groups: HFD-fed and standard control diet (SCD)-fed. After 14 weeks, body weight, biochemical factors, oxidative stress markers, and ovarian tissue changes were assessed. Additionally, the effects of serum collected from both groups on apoptosis in SKOV3 cells were evaluated in laboratory conditions.

Results: The HFD significantly increased body weight ($P < 0.01$), blood glucose level ($P < 0.05$), and triglycerides ($P < 0.01$) compared to the SCD group. In the ovaries of HFD-fed rats, the malondialdehyde (MDA) level showed a significant increase (1.6 ± 131.5 vs. 0.4 ± 72.4 nmol/gram tissue), while the activities of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) decreased (525 ± 3.33 and 7.16 ± 1.62 vs. 189 ± 23 and 16.2 ± 2.3 units/min/gram tissue, respectively). These changes were also observed in plasma samples. Treatment of SKOV3 cells with serum from HFD-fed rats significantly inhibited cellular apoptosis.

Conclusion: The findings suggest that obesity induced by a high-fat diet, by altering lipid profiles and increasing oxidative stress, can influence the progression of ovarian cancer.

Keywords: Obesity, High-Fat Diet, Lipid Profile, Oxidative Stress, Apoptosis, Ovarian

Corresponding Author: Ahmad Ghasemi, Assistant Professor of Clinical Biochemistry, Department of Biochemistry, Nutrition, and Food Industries, Faculty of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran Phone: +98514422445 Email: Ghasemi.a51@gmail.com
1-Department of Genetics, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Nishapur Branch, Nishapur, Iran
2-Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran
3-Department of Biochemistry, Nutrition, and Food Industries, Faculty of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

Received: 11.08.2024 **Revised**: 05.11.2024 **Accepted**: 26.11.2024

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61186/jhrd.2.3.35]