Journal of North Khorasan
University of Medical Sciences
No 68, Volume 17, Issue 4

Check for updates

Review Article

The Role of Resveratrol in Vascular Intima-Media Thickness and Related Factors: A Narrative Review

Shima Abdollahi[1], Zohreh Sadat Sangsefidi[1], Omid Toupchian[1]*

[1] Assistant Professor, Department of Nutrition Sciences, School of Public Health, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnord, Iran

*Corresponding author: Omid Toupchian, Department of Nutrition Sciences, School of Public Health, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnord, Iran. Email: o.toupchian@gmail.com

DOI: 10.22034/nkums.17.4.1

How to Cite this Article:
Abdollahi Sh, Sangsefidi ZS, Omid Toupchian O. The Role of Resveratrol in Vascular Intima-Media Thickness and Related Factors: A Narrative Review. J North Khorasan Univ Med Sci. 2025;17(4): 1-9 DOI: 10.22034/nkums.17.4.1

Received: 19 July 2025
Accepted: 08 September 2025

Keywords:
Atherosclerosis
Carotid Intima-Media Thickness
Resveratrol

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are the leading causes of death and disability worldwide. Recently, researchers have become interested in identifying nutritional supplements that can improve risk factors for these conditions. Intima-media thickness is recognized as a key risk factor for cardiovascular events. Resveratrol is a polyphenolic compound that has been extensively studied for its anticancer, anti-inflammatory, and anti-aging properties, as well as its potential role in the treatment of chronic diseases. Although studies directly investigating the effect of resveratrol on intima-media thickness are limited, related factors have been investigated in animal and human studies.

Method: This narrative review examines the evidence on the association between resveratrol and factors related to vascular intima-media thickness, and discusses the proposed mechanisms underlying this association.

Results: In general, research indicates that resveratrol reduces intima thickness, potentially by modulating cellular senescence and its antioxidant properties.

Conclusion: No human studies have directly examined the effect of this polyphenol on intima-media thickness, and further studies in this area are recommended.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

Copyright © 2026 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
دوره ۱۷، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۴

مقاله مروری

مروری روایتی بر نقش رزوراترول بر ضخامت لایهٔ انتیما عروق و عوامل مرتبط با آن

شیما عبداللهی[۱]، زهره سادات سنگ سفیدی[۱]، امید توپچیان[۱*]

[۱] استادیار، گروه علوم تغذیه، دانشکدهٔ بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

[*] **نویسنده مسئول:** امید توپچیان، گروه علوم تغذیه، دانشکدهٔ بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران. ایمیل: o.toupchian@gmail.com

DOI: 10.22034/nkums.17.4.1

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۲۸
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۱۷

واژگان کلیدی:
آترواسکلروزیس
رزوراترول
ضخامت انتیما-مدیا کاروتید

چکیده

مقدمه: بیماری‌های قلبی ـ عروقی از علل اصلی مرگ‌ومیر و ناتوانی در سراسر جهان هستند به همین دلیل، شناسایی مکمل‌های تغذیه‌ای که بتوانند به بهبود عوامل خطر این بیماری‌ها کمک کنند، مورد توجه محققان قرار گرفته است. ضخامت لایهٔ انتیما عروق کاروتید به‌عنوان یکی از عوامل خطر حوادث قلبی ـ عروقی شناخته شده است. رزوراترول نوعی ترکیب پلی‌فنولی است که آثار ضدسرطانی، ضدالتهابی، ضدپیری و عملکرد آن در بیماری‌های مزمن بارها بررسی شده است. اگرچه مطالعاتی که اثر رزوراترول را مستقیماً بر ضخامت لایهٔ انتیما بررسی می‌کنند محدود هستند، عوامل مرتبط با ضخامت لایهٔ انتیما در مطالعات حیوانی و انسانی بررسی شده است.

روش کار: در این بررسی روایی، دربارهٔ شواهد مربوط به اثر رزوراترول در عوامل مرتبط با ضخامت انتیما عروق و مکانیسم‌های پیشنهادی بحث شده است.

یافته‌ها: به‌طور کلی، مطالعات نشان داده‌اند رزوراترول احتمالاً از طریق مهار چرخهٔ سلولی و آثار آنتی‌اکسیدانی خود باعث کاهش ضخامت لایهٔ انتیما می‌شود.

نتیجه‌گیری: مطالعهٔ انسانی‌ای که مستقیماً اثر این پلی‌فنول را بر ضخامت لایهٔ انتیما بررسی کند یافت نشد و مطالعات بیشتر در این زمینه توصیه می‌شود.

مقدمه

سازمان جهانی بهداشت بیماری‌های قلبی ـ عروقی را یکی از مهم‌ترین چالش‌های سلامت جهانی معرفی می‌کند؛ زیرا تخمین زده می‌شود که سالانه ۱۷/۹ میلیون مرگ (۳۲ درصد کل مرگ‌ومیر) در سراسر جهان به‌دلیل این بیماری‌ها رخ می‌دهد [۱]. از طرفی، پیش‌بینی می‌شود با توجه به افزایش شیوع عوامل خطری نظیر سندرم متابولیک و چاقی، شیوع بیماری‌های قلبی ـ عروقی همچنان روند افزایشی داشته باشد [۲]. با توجه به بار سنگین مراقبت‌های بهداشتی، یافتن درمان‌ها و کمک‌درمان‌های جدید برای بهبود مراقبت‌های بهداشتی و همچنین پیشگیری از بیماری‌های قلبی ـ عروقی ضروری است. رویکردهای اخیر در این زمینه، بسیاری از مواد مغذی و آنتی‌اکسیدان‌های مشتق‌شده از مواد غذایی را با مزایای بالقوه در بیماری‌های قلبی ـ عروقی شناسایی کرده‌اند [۳-۵].

مکانیسم بیماری‌زایی غالب در اختلالات عروق بزرگ، آترواسکلروز است که سبب ضخیم‌شدن جدار شریان‌ها می‌شود [۶]. آترواسکلروز به‌دلیل التهاب مزمن و آسیب جدار داخلی عروق محیطی یا کرونر قلبی حادث می‌شود. در پاسخ به التهاب و آسیب اندوتلیال، لیپیدهای اکسیدهٔ حاصل از ذرات LDL-C در دیوارهٔ شریان‌ها رسوب و در مرحلهٔ بعد، مونوسیت‌ها به جدار شریان‌ها نفوذ می‌کنند و چربی‌های اکسیده را می‌بلعند و سلول‌های کفی یا فوم‌سل‌ها را تشکیل می‌دهند که سبب تحریک تکثیر ماکروفاژها و جذب بیشتر لنفوسیت‌های T می‌شوند [۷-۹].

از سوی دیگر، لنفوسیت‌های T به تحریک تکثیر سلول‌های عضلهٔ صاف جدار عروق (VSMCs) و تجمع کلاژن منجر می‌شوند که با سختی عروق و حمله قلبی همراه است [۱۰]. در این فرایند، سلول‌های عضلهٔ صاف دچار تغییرات فنوتیپی می‌شوند و از حالت تمایزیافته (فاز G_0 در سیکل سلولی) به حالت تکثیری، سنتتیک و امبریونیک (فاز S در سیکل سلولی) درمی‌آیند [۱۱]. نتایج اختلالات به‌وجودآمده سبب افزایش ضخامت انتیامدیا می‌شود که با ابتلا به بیماری‌های قلبی ـ عروقی ارتباط قوی دارد و ممکن است به شاخص‌های خطر فرامینگهام برای پیش‌بینی خطر بیماری‌های قلبی اضافه شود [۱۲]. ضخامت انتیما با افزایش سن (که خود عامل خطر بیماری‌های قلبی ـ عروقی است) و نیز بیماری‌های مزمن متابولیکی نظیر دیابت و سندروم متابولیک افزایش می‌یابد [۱۳، ۱۴].

روش کار

اخیراً مطالعات حیوانی عنوان کرده‌اند که توقف چرخهٔ سلولی در

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

VSMCs می‌تواند سبب کاهش سطوح هایپرپلازی انتیما شود [۱۶، ۱۵]. از مهم‌ترین مکانیسم‌هایی که به آن توجه شده، اثری است که گیرنده‌های هسته‌ای و پروتئین سرکوبگر تومور ۵۳ در تکثیر سلول‌های عضلهٔ صاف جدار انتیما دارند [۱۹-۱۷]. در این مطالعه شواهد مبنی‌بر اثر رزوراترول در مطالعات سلولی، حیوانی و یا انسانی و عوامل و مکانیسم‌های پیشنهادی ارائه می‌شود. به‌منظور یافتن مقالات در این زمینه، پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Google Scholar با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط با «رزوراترول» و «عروق» از ابتدا تا ۲۳ آگوست ۲۰۲۵ بررسی شدند. مطالعات انسانی، حیوانی یا سلولی، که به بررسی اثر رزوراترول بر ضخامت لایهٔ انتیما یا عوامل مرتبط با آن پرداخته بودند، وارد مطالعه شدند. نهایتاً ۶۶ مقالهٔ مرتبط یافت شد.

یافته‌ها

رزوراترول (Resveratrol)

رزوراترول (۳، ۴، ۵ تری‌هیدروکسی استیلبن) اولین بار در سال ۱۹۴۰ از ریشهٔ گیاه خربق سفید (hellebore با نام علمی Veratrum grandiflorum) استخراج شد و بعدها در سال ۱۹۶۳ از ریشهٔ گیاه Polygonum cuspidatum به دست آمد که در طب سنتی ژاپنی و چینی استفاده می‌شد [۲۰]. بیشتر آثار مفید رزوراترول به خواص آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داده شده است. مطالعات عنوان کرده‌اند که علاوه‌بر اثر مستقیم آنتی‌اکسیدانی، رزوراترول می‌تواند به افزایش سیستم آنتی‌اکسیدانی داخل سلول، شامل سوپراکسیددیسموتاز، کاتالاز، تیوردوکسین و گلوتاتیون ردوکتاز و پاراکسونار ۱ منجر شود [۲۵-۲۱].

نتایج بررسی‌های سلولی نشان داده‌اند که رزوراترول باعث کاهش فعالیت و مهاجرت پلاکت با کاهش کلسیم داخل سلولی پلاکت، از طریق مهار p38 می‌شود [۲۶-۲۸]. به‌علاوه، مطالعه‌ای عنوان کرد که رزوراترول در مهار HMG-CoA ردوکتاز و کاهش نسبت ApoA1 به ApoB آثاری مشابه با استاتین‌ها دارد که با کاهش خطر بیماری‌های قلبی ـ عروقی همراه است [۲۸]. در مطالعه‌ای دیده شد رزوراترول باعث افزایش معنی‌داری در سطوح لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL-C) بااین‌حال، شاخص‌های قلبی ـ عروقی دیگر بدون تغییر باقی ماند [۲۹].

در مطالعهٔ دیگری نشان داده شد رزوراترول تکثیر سلول‌های اندوتلیال شریان ریوی گاو را به‌صورت وابسته به دُز کاهش داد [۳۰]. در بررسی دیگری رزوراترول باعث کاهش معنی‌دار هیپرپلازی انتیما در خرگوش‌ها شد و این کاهش با دُز بالاتر رزوراترول معنی‌دار بود [۳۱]. همچنین، رزوراترول می‌تواند از طریق مهار مکانیسم‌های سنتز اندوتلین-۱ و گشادشدن عروق ناشی از نیتریک اکساید و مهار انقباض عضلانی، آثار ضد پرفشاری خون را اعمال کند [۳۲].

در مطالعهٔ دیگری دیده شد چهارده روز مکمل‌یاری با رزوراترول در خرگوش‌های موردمطالعه توانست سبب کاهش معنی‌داری در هایپرپلازی عضلهٔ صاف عروق شود که ناشی از آناستوموز بود [۳۳]. اخیراً نیز مطالعه‌ای مروری عنوان کرد که مکمل‌یاری با رزوراترول می‌تواند به بهبود اتساع عروق و کاهش ملکول چسبندهٔ سلولی-۱ (ICAM-1) منجر شود [۳۴]. در ادامه، به شرح برخی مکانیسم‌های مرتبط با اثر رزوراترول بر ضخامت لایه انتیما-مدیای عروق می‌پردازیم.

بحث

آثار آنتی اکسیدانی رزوراترول

مطالعات نشان دادند التهاب و افزایش استرس اکسیداتیو در آغاز و پیشرفت آترواسکلروزیس نقش کلیدی دارند [۳۷-۳۵]. رزوراترول به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان شناخته‌شده، می‌تواند از طریق مهار مسیرهای سیگنال‌دهی مربوط به NF-κB و AP-1 از یک سو و کاهش بیان میانجی‌های ملکول چسبندهٔ عروق-۱ (VCAM-1) و ICAM-1 از سوی دیگر، به کاهش استرس اکسیداتیو منجر شود [۳۸]. مکانیسم مهار مسیر سیگنالینگ NF-κB توسط رزوراترول هنوز کاملاً مشخص نیست، اما یافته‌های مطالعهٔ Ren و همکارانش نشان داد رزوراترول باعث مهار IκB کیناز و در نتیجه، مهار فعال‌سازی NF-κB می‌شود [۳۹].

در مطالعهٔ دیگری، که به بررسی مسیرهای سلولی اثر رزوراترول بر مهار NF-κB پرداخته است، نشان داده شد که رزوراترول فعال‌سازی NF-κB و فستاتیدیل-اینوزیتول ۳-کیناز القاشده توسط اینترلوکین-۱ بتا را از طریق مهار فعال‌سازی IκB کیناز و مهار فسفریلاسیون p65 مهار می‌کند [۴۰]. میانجی‌های اخیر موجب نفوذ مونوسیت‌های موجود در جریان خون به داخل بافت چربی و فعال‌شدن مونوسیت‌ها و تبدیل آن‌ها به ماکروفاژها می‌شوند [۴۱]. در مطالعه‌ای، کاهش ضخامت انتیما در خرگوش‌های تغذیه‌شده با رژیم پرچرب، که رزوراترول دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه کنترل، به افزایش سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی نسبت داده شد [۴۲]. در مطالعهٔ دیگری که مکمل غنی از رزوراترول (دُز رزوراترول خالص ۸ میلی‌گر در روز) به مدت یک سال به افراد با خطر بالای بیماری قلبی ـ عروقی تجویز شد، سطوح پروتئین واکنشگر C (CRP) و فاکتور نکروزدهندهٔ تومور آلفا (TNF-α) به‌طور معنی‌داری کاهش و وضعیت فیبرینولیتیک افراد بهبود یافت [۴۳].

در مطالعهٔ دیگری که روی گروهی از خرگوش‌ها انجام شد نیز دیده شد زمانی که رژیم با کلسترول بالا همراه با مکمل‌یاری رزوراترول تجویز شود، پلاک‌های آترواسکلروزیس کمتری نسبت به رژیم بدون رزوراترول تشکیل می‌شود و این پیامد ناشی از کاهش CRP و فاکتور رشد عروقی (VEGF) بود [۴۴]. مطالعهٔ دیگری که روی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد، نشان داد که مکمل‌یاری روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم رزوراترول، می‌تواند باعث کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و همچنین کاهش استرس اکسیداتیو شود و در نتیجه، شاخص قلبی ـ مچ پایی (CAVI) نیز کاهش یافت [۴۵].

نقش دیگر رزوراترول خاصیت ضدالتهابی آن است. رزوراترول نه‌تنها در تنظیم پاسخ شیمیایی لکوسیت‌ها با تداخل در آزادسازی واسطه‌های التهابی نقش دارد [۴۶]، بلکه فعالیت سلول‌های T، B و ماکرفاژها را از طریق مهار تولید، تکثیر و ترشح لنفوکین‌ها کاهش می‌دهد [۴۷]. اثر رزوراترول بر کاهش تولید متالوپروتئیناز نیز در مطالعات عنوان شده است [۴۸].

گیرنده‌های هسته‌ای

گیرنده‌های هسته‌ای با ۴۹ عضو متمایز در ژنوم انسان یکی از بزرگ‌ترین گروه‌های فاکتورهای رونویسی هستند [۴۹]. درک اهمیت گیرنده‌های هسته‌ای به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های اصلی ژن‌های دخیل در کنترل متابولیسم، سبب جست‌وجوی گسترده به‌منظور شناخت لیگاندهای

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

جدید برای این گیرنده‌ها شد تا به‌منظور استراتژی‌های راهبردی در پیشگیری یا درمان بیماری‌های شایع نظیر آترواسکلروز، دیابت و چاقی استفاده شوند.

کلوفیبرات یکی از نخستین داروهای کاهندهٔ چربی خون بود که سبب القای تکثیر اندامک‌های سلولی به نام پروکسی‌زوم در جوندگان می‌شد [۵۰]. گیرندهٔ فعال‌شده توسط کلوفیبرات و چند محرک تکثیر (پرولیفراتیور) پروکسی‌زومی دیگر، که وظیفه ترانس‌اکتیواسیون ژن‌های متعدد دخیل در کنترل اکسیداسیون اسیدهای چرب را داشت، کلون شد و به نام گیرندهٔ فعال‌شونده توسط پرولیفراتور پروکسی‌زومی آلفا (PPARα) نام‌گذاری شد [۵۱]. پس از آن، هومولوگ‌های ساختاری PPARα شناخته شدند و تحت اسامی PPARβ/δ و PPARγ نام‌گذاری شدند [۵۲، ۵۳].

مطالعات عنوان کردند ازآنجاکه PPARα در سلول‌های التهابی دخیل در فرایند آترواسکلروز نظیر لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها بیان می‌شود، می‌تواند در مراحل اولیهٔ آتروژنز، نقش تنظیم‌کننده داشته باشد [۵۴].

مهم‌ترین مکانیسم پیشنهادی در زمینهٔ اثر PPARα بر کاهش ضخامت لایهٔ انتیما، اثری است که این گیرنده بر افزایش بیان *p16* داشته است و سبب فعال‌شدن مسیرهای سیگنالینگ پایین‌دست می‌شود. فرضیهٔ پیشنهادی در این مسیر، مهار سیکل سلولی در سلول‌های جدار انتیما مدیا در مرحلهٔ گذر از فاز G_1 به فاز S است (G_1/S) که این اثر به افزایش سطوح تومورساپرسور p16 و کاهش فعالیت آنزیم تلومراز نسبت داده می‌شود [۱۹]. p16 از طریق اتصال به تعدادی کیناز وابسته به سایکلین (CDK4/6) مانع فعالیت کیناز آن و در نتیجه، مهار فسفریلاسیون رتینوبلاستوما و عملکرد E2F می‌شود و چرخهٔ سلولی را متوقف می‌کند [۱۸]. در مدل زندهٔ حیوانی، که جراحت مکانیکی به انتیمای کاروتید ایجاده شده بود، کمبود p16 با افزایش تکثیر سلول‌های عضلهٔ صاف و هیپرپلازی انتیما مرتبط بوده است و این اثر در موش‌هایی که فاقد PPARα بوده‌اند، بیشتر از موش‌های طبیعی بوده است [۱۸]. علاوه‌بر این، درمان موش‌های طبیعی با فنوفیبرات، که لیگاند PPARα است، به کاهش هیپرپلازی انتیما منجر شده است [۱۸].

برخی مطالعات سلولی از رزوراترول به‌عنوان آگونیست PPARα یاد کرده‌اند [۵۵-۵۸]. بااین‌حال، در مطالعه‌ای که روی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد، رزوراترول در بیان ژن *PPARα* و *p16* تأثیر معنی‌دار نداشت [۵۹]، در حالی‌که برخی دیگر از مطالعات نشان دادند که رزوراترول می‌تواند به PPARs متصل شود و باعث فعال‌شدن این گیرنده‌ها شود [۵۵-۵۷]. در مطالعه‌ای گزارش شده که رزوراترول از طریق فعال‌سازی این گیرنده باعث تنظیم ژن‌های مرتبط با اکسیداسیون اسیدهای چرب شده است و آثاری مشابه با فیبرات‌ها اعمال می‌کند [۶۰]. در مطالعهٔ دیگری نورون‌های تحت محرومیت اکسیژن در مواجهه با رزوراترول قرار گرفتند و نتایج نشان داد بیان ژن *PPARα* افزایش و سطوح ماتریکس متالوپپتیداز-۹ (MMP-9) کاهش یافت [۵۸].

به نظر می‌رسد رزوراترول از طریق فعال‌سازی SIRT-1 (silent information regulator sirtuin-1) و داستیلاسیون PGC-1α (gamma Peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-) باعث افزایش فعالیت رونویسی *PPARα* شود [۶۱]. یکی از عوامل تأثیرگذار در نتایج ضدونقیض مطالعات، توزیع بافتی این گیرنده هسته‌ای است. براساس تحقیقی که در سال ۱۹۹۷ به بررسی توزیع بافتی و بیان ژن *PPARα* در افراد چاق و دیابت غیر وابسته به انسولین پرداخت، بیشترین میزان mRNA ژن *PPARα* در کبد یافت شد و در سایر بافت‌ها به‌طور قابل توجهی کمتر از کبد بود [۶۲]. از طرف دیگر، به نظر می‌رسد بررسی فعالیت این گیرنده، شاخص حساس‌تری نسبت به بیان ژن این گیرندهٔ هسته‌ای باشد [۶۳].

پروتئین‌های سرکوبگر تومور

برخی مطالعات از نقش این پروتئین‌ها بر کاهش ضخامت انتیما حکایت دارند. به این ترتیب که سلول‌های طبیعی و آسیب‌ندیدهٔ دیواره عروق، که در فاز خاموش چرخهٔ سلولی (G_0) قرار دارند، وارد مرحلهٔ G_1 و پس از آن، وارد مرحلهٔ همانندسازی DNA (فاز S) می‌شوند. در مرحلهٔ G_2، سلول برای ورود به میتوز آماده می‌شود و در مرحلهٔ M میتوز انجام می‌شود [۶۴]. وقایع پیچیدهٔ چرخهٔ سلولی در سلول‌های یوکاریوتی توسط تعدادی CDK کنترل می‌شود [۶۵]. به‌علاوه پیشرفت چرخهٔ سلولی توسط پروتئین‌های سرکوبگر تومور نیز کنترل می‌شود، تا از تقسیم بیش از حد جلوگیری شود. از این پروتئین‌ها می‌توان به p21، p53 و p16 اشاره کرد [۶۶].

پروتئین ۵۳ اثر خود را در توقف سیکل سلولی از طریق فعال‌کردن p21 اعمال می‌کند [۶۷]. موتیف دوبخشی موجود در انتهای N-ترمینال p21 به CDK2 متصل است و آن را مهار می‌کند و بنابراین، مانع از فسفریلاسیون رتینوبلاستوما می‌شود و چرخهٔ سلولی در عبور از فاز G_1 به S متوقف می‌شود [۶۸]. مطالعات in-vivo و in-vitro نشان دادند که افزایش بیان در ژن p21 می‌تواند به مهار تکثیر VSMCs منجر شود [۶۹] و برخی از مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که افزایش p21 و p53 می‌توانند به‌طور قابل توجهی ضخامت انتیما را کاهش دهند [۷۰]. برخی مطالعات سلولی دریافتند که رزوراترول از طریق فعال‌کردن انواعی از پروتئین کینازهای خارج سلولی (extracellular-signal-regulated protein kinases) نظیر MAP کیناز و p38 کیناز موجب فسفریله‌شدن p53 در محل سرین ۱۵، درنتیجه فعال‌شدن آن و مهار سیکل سلولی در مرحلهٔ G_1 به S می‌شود [۳۰، ۷۱، ۷۲].

نتایج پژوهشی که در سال ۲۰۱۵ به انجام رسید نشان داد که رزوراترول از طریق افزایش در بیان ژن p53 در سلول‌های سرطانی، به افزایش p21 منجر می‌شود [۷۳]. اگرچه در مطالعه‌ای دیده شد که رزوراترول باعث کاهش سطوح p53 و p21 در سلول‌های عضله صاف عروق شد [۷۴]، در بررسی دیگری هیچ اثری از دُز پایین رزوراترول بر توقف چرخهٔ سلولی در این سلول‌ها دیده نشد [۷۵]. در مطالعه دیگری نشان داده شد که رزوراترول به طور معنی‌داری باعث افزایش بیان در ژن *p53* و *p21* در بیماران مبتلابه دیابت می‌شود [۵۹].

در مطالعهٔ دیگری نشان داده شد که رزوراترول می‌تواند به تنظیم افزایشی بیان ژن *p53* در سلول‌های عضلهٔ صاف عروق منجر شود [۷۶]. محققان در بررسی دیگری به این نتیجه دست یافتند که رزوراترول، حتی در دُزهای پایین (مقادیری که در مواد غذایی موجود است)، نیز می‌تواند باعث مهار تکثیر سلول‌های عضلهٔ صاف عروق شود و این اثر با

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

افزایش دوز رزوراترول افزایش یافت [۷۷]. اگرچه مطالعات مختلفی در زمینهٔ اثر رزوراترول در توقف چرخهٔ سلولی به انجام رسیده است و تقریباً توافق همگی بر این اثر در مرحله قبل از فاز M است، بااین‌حال، محل دقیق اثر رزوراترول مشخص نیست [۷۵]. همچنین رزوراترول به فعال‌شدن Siruints منجر می‌شود. Siruintها پروتئین‌هایی هستند که به داستیلاسیون p53، NF-κB و eNOS منجر می‌شوند. در نتیجه، پاسخ NF-κB کوتاه‌تر و فعالیت p53 مهار می‌شود [۷۸، ۷۹].

اثر رزوراترول بر CD163 و TWEAK

نشانگر تمایزی ۱۶۳ (CD163) پروتئین گلیکوزیله غشایی است که توسط ژن *CD163* کد می‌شود. وزن مولکولی این پروتئین ۱۳۰ کیلودالتون بوده، از ۱۰۴۸ آمینواسید تشکیل شده است و به خانواده گیرنده‌های جاروبی غنی از سیستئین تیپ B تعلق دارد [۸۰]. به‌کارگیری مونوسیت‌ها و تمایز آن‌ها به ماکروفاژ براثر افزایش سطوح سایتوکاین‌ها، در گسترش زخم‌های آتروترومبوتیک نقش کلیدی ایفا می‌کند. بااین‌حال، براساس شواهد جدید، زیرگونهٔ خاصی از ماکروفاژها، که گیرندهٔ جاروبی CD163 دارند (ماکروفاژهای تیپ ۲)، از طریق جاروب‌کردن کمپلکس هموگلوبین ـ هاپتوگلوبین از زخم‌های بین‌پلاکی، در برابر آترواسکلروز نقش محافظتی دارند [۸۱].

اولین بار Chicheportiche و همکارانش در سال ۱۹۹۷ القاگر ضعیف آپوپتوز مرتبط با عامل نکروزی تومور آلفا (TWEAK) را به‌عنوان عضو جدیدی از خانوادهٔ بزرگ TNF معرفی کردند [۸۲]. مطالعات نشان داده‌اند TWEAK باعث گسترش پاسخ‌های مختلف سلولی شامل تکثیر، مهاجرت سلولی در پلاک‌های آترواسکلروز، افزایش بیان متالوپروتئیناز (متالوپروتئیناز باعث تسریع در شکل‌گیری و پیشرفت پلاک می‌شود و کنده‌شدن پلاک از کلاهک فیبری را تسهیل می‌کند) و در شرایط خاصی باعث آپوپتوز و نکروز می‌شود [۸۳-۸۶]. TWEAK یک لیگاند برای Fn14 است که یک پروتئین غشایی نوع I، فاکتور القای رشد و کوچک‌ترین گیرنده از خانواده گیرنده‌های TNF است [۸۷]. چندین مطالعه عنوان کرده‌اند که افزایش sTWEAK در اختلال عملکرد سلول‌های جدار عروق مؤثر است. Lynch و همکارانش بیان کرده‌اند که sTWEAK نوعی عامل میتوژن برای سلول‌های جدار عروق است [۸۶]. Harada و همکارانش گزارش کرده‌اند که sTWEAK تکثیر و مهاجرت سلول‌های جدار عروق را افزایش می‌دهد [۸۴]. اگرچه در کمال تعجب مطالعات نشان داده‌اند که سطوح TWEAK سرم در بیماران مبتلا به پلاک آتروسکلروز در عروق کاروتید [۸۸]، بیماری‌های عروق کرونری و محیطی [۸۹، ۸۱] و در بیماری‌های مرتبط با آترواسکلروز مثل دیابت و مرحلهٔ آخر بیماری کلیوی [۹۰] کاهش می‌یابد و ارتباط معکوسی با ضخامت لایهٔ انتیما مدیا در عروق کاروتید در بیماران داشته است [۸۸].

به نظر می‌رسد sTWEAK علاوه‌بر Fn14، گیرندهٔ دیگری داشته باشد و اخیراً مشخص شده است که CD163 گیرندهٔ دیگری برای sTWEAK باشد. در واقع ساختار پروتئین sTWEAK مشابه با کمپلکس هموگلوبین-هاپتوگلوبین است و برای اتصال به گیرندهٔ CD163 با این کمپلکس رقابت می‌کند [۹۱]. اگرچه علت دقیق در کاهش سطوح sTWEAK در شرایط التهابی مشخص نیست، بااین‌حال، چند مکانیسم در این زمینه مطرح شده است. چندین مطالعه عنوان کردند که این کاهش می‌تواند به اتصال به دیواراً عروق از طریق گیرندهٔ Fn14 یا افزایش پاکسازی توسط گیرنده CD163 مربوط باشد [۹۱-۹۳].

افزایش CD163 با عمل جاروب‌گری خود می‌تواند توجیهی برای کاهش sTWEAK باشد. به همین دلیل، کاهش سطوح سرمی TWEAK و افزایش sCD163 می‌تواند بیانگر کاهش برداشت کمپلکس هموگلوبین ـ هاپتوگلوبین، آزادسازی هموگلوبین و القای آثار بالقوهٔ اکسیدانی آن باشد. اخیراً در مطالعات از نسبت sCD163/sTWEAK به‌عنوان شاخص جدیدی در شدت و پیشرفت بیماری‌های عروق عنوان شده است [۸۱، ۹۳، ۹۴].

تنها یک مطالعه به بررسی اثر رزوراترول در sCD163/sTWEAK در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته است که نشان داد مکمل‌یاری با رزوراترول به افزایش معنی‌دار در سطوح sTWEAK و کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی sCD163 منجر شد [۵۹].

نتیجه‌گیری

بررسی مطالعات قبل نشان می‌دهد رزوراترول احتمالاً در کاهش التهاب و تکثیر سلول‌های عضلهٔ صاف دیوارهٔ عروق و در نتیجه، کاهش ضخامت لایه انتیما مؤثر است. بااین‌حال، مطالعهٔ انسانی که مستقیما به بررسی اثر رزوراترول بر ضخامت انتیما بپردازد، یافت نشد و پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده در این زمینه به انجام برسد.

سپاسگزاری

بدین وسیله نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی به‌منظور حمایت‌های خود در پژوهش صمیمانه تشکر می‌کنند.

ملاحظات اخلاقی

مقالهٔ حاضر مروری بوده است و به کد اخلاق نیازی ندارد.

مشارکت نویسندگان

نفر اول و دوم نسخهٔ اولیه مقاله را تهیه کردند و نویسندهٔ مسئول مقاله را ویرایش و نهایی کرد.

حمایت مالی

این مقاله هیچ‌گونه کمک مالی‌ای از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

References

1. Cardiovascular diseases (CVDs): WHO. 2025. [Link]
2. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA, et al. The heart of the world. Glob Heart. 2024;19(1):11. [DOI: 10.5334/gh.1288] [PMID: 38273998]
3. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. The benefits of omega-3 fats for stabilizing and remodeling atherosclerosis. Mo Med. 2020;117(1):65-69. [PMID: 32158053]
4. Garcia C, Blesso CN. Antioxidant properties of anthocyanins and their mechanism of action in atherosclerosis. Free Radic Biol Med. 2021;172:152-66. [DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.040] [PMID: 34087429]
5. Carbone F, Liberale L, Libby P, Montecucco F. Vitamin D in atherosclerosis and cardiovascular events. Eur Heart J. 2023;44(23):2078-94. [DOI: 10.1093/eurheartj/ehad165] [PMID: 36943351]
6. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular complications in patients with diabetes and prediabetes. Biomed Res Int. 2017;2017:7839101. [DOI: 10.1155/2017/7839101] [PMID: 29238721]
7. Ajoolabady A, Pratico D, Lin L, Mantzoros CS, Bahijri S, Tuomilehto J, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. Cell Death Dis. 2024;15(11):817. [DOI: 10.1038/s41419-024-07166-8] [PMID: 39528464]
8. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. Cell Tissue Res. 2009;335(1):191-203. [DOI: 10.1007/s00441-008-0678-5] [PMID: 18797930]
9. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114(12):1852-66. [DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721] [PMID: 24902970]
10. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. Circ Res. 2014;114(12):1867-79. [DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302699] [PMID: 24902971]
11. Fruchart J-C. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARα): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2009;205(1):1-8. [DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.008] [PMID: 19386311]
12. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-Wall Intima–Media Thickness and Cardiovascular Events. N Engl J Med. 2011;365(3):213-21. [DOI: 10.1056/NEJMoa1012592] [PMID: 21774709]
13. Ozguven I, Ersoy B, Ozguven A, Ozkol M, Onur E. Factors affecting carotid intima media thickness predict early atherosclerosis in overweight and obese adolescents. Obes Res Clin Pract. 2010;4(1):e1-e82. [DOI: 10.1016/j.orcp.2009.06.003] [PMID: 24345625]
14. Fromm A, Haaland ØA, Naess H, Thomassen L, Waje-Andreassen U. Risk factors and their impact on carotid intima-media thickness in young and middle-aged ischemic stroke patients and controls: the Norwegian stroke in the young study. BMC Res Notes. 2014;7:176. [DOI: 10.1186/1756-0500-7-176] [PMID: 24669965]
15. Wang Z, Zhang X, Chen S, Wang D, Wu J, Liang T, et al. Lithium chloride inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration and alleviates injury-induced neointimal hyperplasia via induction of PGC-1α. PloS one. 2013;8(1):e55471. [DOI: 10.1371/journal.pone.0055471] [PMID: 23383200]
16. Won KJ, Jung SH, Lee C-K, Na HR, Lee KP, Lee D-Y, et al. DJ-1/park7 protects against neointimal formation via the inhibition of vascular smooth muscle cell growth. Cardiovasc Res. 2012;97(3):553-61. [DOI: 10.1093/cvr/cvs363] [PMID: 23230227]
17. Coppé J-P, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. PLoS Biol. 2008;6(12):2853-68. [DOI: 10.1371/journal.pbio.0060301] [PMID: 19053174]
18. Gizard F, Amant C, Barbier O, Bellosta S, Robillard R, Percevault F, et al. PPAR alpha inhibits vascular smooth muscle cell proliferation underlying intimal hyperplasia by inducing the tumor suppressor p16INK4a. J Clin Invest. 2005;115(11):3228-38. [DOI: 10.1172/JCI22756] [PMID: 16239970]
19. Gizard F, Nomiyama T, Zhao Y, Findeisen HM, Heywood EB, Jones KL, et al. The PPARalpha/p16INK4a pathway inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by repressing cell cyde-dependent telomerase activation. Circ Res. 2008;103(10):1155-63. [DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.186205] [PMID: 18818403]
20. Nonomura S, Kanagawa H, Makimoto A. Chemical constituents of polygonaceous plants. I. Studies on the components of ko-j o-kon. (Polygonum cuspidatum Sieb. et zucc.) (In Japanese). Yakugaku Zasshi. 1963;83:988-90. [PMID: 14089847]
21. Spanier G, Xu H, Xia N, Tobias S, Deng S, Wojnowski L, et al. Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4). J Physiol Pharmacol. 2009;60Suppl4:111-6. [PMID: 20083859]
22. Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S, Juhasz B, Zhan L, Otani H, et al. Resveratrol alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: role of nitric oxide, thioredoxin, and heme oxygenase. Free Radic Biol Med. 2007;43(5):720-9. [DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.004] [PMID: 17664136]
23. Tanno M, Kuno A, Yano T, Miura T, Hisahara S, Ishikawa S, et al. Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure. J Biol Chem. 2010;285(11):8375-82. [DOI: 10.1074/jbc.M109.090266] [PMID: 20089851]
24. Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, Labinskyy N, Xiangmin Z, Olson S, et al. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;292(5):H2417-H24. [DOI: 10.1152/ajpheart.01258.2006] [PMID: 17220179]
25. Tabatabaie M, Abdollahi S, Salehi-Abargouei A, Clark CC, Karimi-Nazari E, Fallahzadeh H, et al. The effect of resveratrol supplementation on serum levels of asymmetric de-methyl-arginine and paraoxonase 1 activity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind controlled trial. Phytother Res. 2020;34(8):2023-31. [DOI: 10.1002/ptr.6655] [PMID: 32144833]
26. Shen MY, Hsiao G, Liu CL, Fong TH, Lin KH, Chou DS, et al. Inhibitory mechanisms of resveratrol in platelet activation: pivotal roles of p38 MAPK and NO/cyclic GMP. Br J Haematol. 2007;139(3):475-85. [DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06788.x] [PMID: 17868048]
27. Szewczuk LM, Forti L, Stivala LA, Penning TM. Resveratrol is a peroxidase-mediated inactivator of COX-1 but not COX-2: a mechanistic approach to the design of COX-1 selective agents. J Biol Chem. 2004;279(21):22727-37. [DOI: 10.1074/jbc.M314302200] [PMID: 15020596]
28. Cho IJ, Ahn JY, Kim S, Choi MS, Ha TY. Resveratrol attenuates the expression of HMG-CoA reductase mRNA in hamsters. Biochem Biophys Res Commun. 2008;367(1):190-4. [DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.12.140] [PMID: 18166149]
29. Abdollahi S, Salehi-Abargouei A, Toupchian O, Sheikhha MH, Fallahzadeh H, Rahmanian M, et al. The effect of resveratrol supplementation on cardio-metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind controlled trial. Phytother Res. 2019;33(12):3153-62. [DOI: 10.1002/ptr.6487] [PMID: 31475415]
30. Hsieh T-c, Juan G, Darzynkiewicz Z, Wu JM. Resveratrol increases nitric oxide synthase, induces accumulation of p53 and p21(WAF1/CIP1), and suppresses cultured bovine pulmonary

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

artery endothelial cell proliferation by perturbing progression through S and G2. Cancer Res. 1999;59(11):2596-601. [PMID: 10363980]

31. Zou J, Huang Y, Cao K, Yang G, Yin H, Len J, et al. Effect of resveratrol on intimal hyperplasia after endothelial denudation in an experimental rabbit model. Life Sci. 2000;68(2):153-63. [DOI: 10.1016/s0024-3205(00)00925-5] [PMID: 11191634]
32. Chan V, Fenning A, Iyer A, Hoey A, Brown L. Resveratrol improves cardiovascular function in DOCA-salt hypertensive rats. Curr Pharm Biotechnol. 2011;12(3):429-36. [DOI: 10.2174/138920111794480552] [PMID: 20874677]
33. Karaarslan K, Abud B, Albayrak G, Aykut K, Ergür BU, Silistreli E. The effect of resveratrol on intimal hyperplasia and endothelial proliferation of rabbit carotid artery anastomosis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015;20(1):15-20. [DOI: 10.1093/icvts/ivu316] [PMID: 25269652]
34. Mohammadipoor N, Shafiee F, Rostami A, Kahrizi MS, Soleimanpour H, Ghodsi M, et al. Resveratrol supplementation efficiently improves endothelial health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Phytother Res. 2022;36(9):3529-39. [DOI: 10.1002/ptr.7562] [PMID: 35833325]
35. Blinc L, Mlinaric M, Battelino T, Groselj U. High-sensitivity C-reactive protein and carotid intima media thickness as markers of subclinical inflammation and atherosclerosis in pediatric patients with hypercholesterolemia. Molecules. 2020;25(21):5118. [DOI: 10.3390/molecules25215118] [PMID: 33158028]
36. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, Werba PJ, Castelnuovo S, Frigerio B, et al. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. Ann Med. 2008;40(1):21-44. [DOI: 10.1080/07853890701645399] [PMID: 17934910]
37. Fujikawa T, Kobayashi M, Wagner S, Duarte K, Scherdel P, Heude B, et al. Associations of childhood adiposity with adult intima–media thickness and inflammation: a 20-year longitudinal population-based cohort. J Hypertens. 2023;41(3):402-10. [DOI: 10.1097/HJH.0000000000003343] [PMID: 36728849]
38. Gülçin İ. Antioxidant properties of resveratrol: a structure–activity insight. Innov Food Sci Emerg Technol. 2010;11(1):210-18. [DOI:10.1016/j.ifset.2009.07.002]
39. Ren Z, Wang L, Cui J, Huoc Z, Xue J, Cui H, et al. Resveratrol inhibits NF-κB signaling through suppression of p65 and IB kinase activities. Pharmazie. 2013;68(8):689-94. [PMID: 24020126]
40. Busch F, Mobasheri A, Shayan P, Lueders C, Stahlmann R, Shakibaei M. Resveratrol modulates interleukin-1β-induced phosphatidylinositol 3-kinase and nuclear factor κB signaling pathways in human tenocytes. J Biol Chem. 2012;287(45):38050-63. [DOI: 10.1074/jbc.M112.377028] [PMID: 22936809]
41. Fjeldborg K, Christiansen T, Bennetzen M, J Møller H, Pedersen SB, Richelsen B. The macrophage-specific serum marker, soluble CD163, is increased in obesity and reduced after dietary-induced weight loss. Obesity 2013;21(12):2437-43. [DOI: 10.1002/oby.20376] [PMID: 23512476]
42. Xu L, Wang R, Liu H, Wang J, Mang J, Xu Z. Resveratrol treatment is associated with lipid regulation and inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in rabbits fed a high-fat diet. Evid Based Complement Alternat Med. 2020;2020(1):9641582. [DOI: 10.1155/2020/9641582] [PMID: 32595754]
43. Tomé-Carneiro J, Gonzálvez M, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, García-Almagro FJ, Ruiz-Ros JA, et al. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2012;110(3):356-63. [DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.030] [PMID: 22520621]
44. Figueira L, González JC. Effect of resveratrol on seric vascular endothelial growth factor concentrations during atherosclerosis. Clin Investig Arterioscler. 2018;30(5):209-216. [DOI: 10.1016/j.arteri.2018.04.003] [PMID: 30253861]
45. Imamura H, Yamaguchi T, Nagayama D, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I .Resveratrol ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus. Int Heart J. 2017;58(4):577-83. [DOI: 10.1536/ihj.16-373] [PMID: 28701674]
46. Yildiz F, Terzi A, Coban S, Celik H, Aksoy N, Bitiren M, et al. Protective effects of resveratrol on small intestines against intestinal ischemia–reperfusion injury in rats. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24(11):1781-5. [DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05945.x] [PMID: 19780884]
47. Sharma S, Chopra K, Kulkarni S, Agrewala J. Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway. Clin Exp Immunol. 2007;147(1):155-63. [DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03257.x] [PMID: 17177975]
48. Dave M, Attur M, Palmer G, Al-Mussawir HE, Kennish L, Patel J, et al. The antioxidant resveratrol protects against chondrocyte apoptosis via effects on mitochondrial polarization and ATP production. Arthritis Rheum. 2008;58(9):2786-97. [DOI: 10.1002/art.23799] [PMID: 18759268]
49. Maglich JM, Sluder A, Guan X, Shi Y, McKee DD, Carrick K, et al. Comparison of complete nuclear receptor sets from the human, Caenorhabditis elegans and Drosophila genomes. Genome Biol. 2001;2(8):RESEARCH0029. [DOI: 10.1186/gb-2001-2-8-research0029] [PMID: 11532213]
50. Francis GA, Fayard E, Picard F, Auwerx J. Nuclear receptors and the control of metabolism. Annu Rev Physiol. 2003;65(1):261-311. [DOI: 10.1146/annurev.physiol.65.092101.142528] [PMID: 12518001]
51. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Nature. 1990;347(6294):645-50. [DOI: 10.1038/347645a0] [PMID: 2129546]
52. Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Helftenbein G, Wahli W. Control of the peroxisomal β-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. Cell. 1992;68(5):879-87. [DOI: 10.1016/0092-8674(92)90031-7] [PMID: 1312391]
53. Schmidt A, Endo N, Rutledge SJ, Vogel R, Shinar D, Rodan GA. Identification of a new member of the steroid hormone receptor superfamily that is activated by a peroxisome proliferator and fatty acids. Mol Endocrinol. 1992;6(10):1634-41. [DOI: 10.1210/mend.6.10.1333051] [PMID: 1333051]
54. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARα but not by PPARγ activators. Nature 1998;393(6687):790-3. [DOI: 10.1038/31701] [PMID: 9655393]
55. Inoue H, Jiang X-F, Katayama T, Osada S, Umesono K, Namura S. Brain protection by resveratrol and fenofibrate against stroke requires peroxisome proliferator-activated receptor α in mice. Neurosci Lett. 2003;352(3):203-6. [DOI: 10.1016/j.neulet.2003.09.001] [PMID: 14625020]
56. Qin S, Lu Y, Rodrigues GA. Resveratrol protects RPE cells from sodium iodate by modulating PPARα and PPARδ. Exp Eye Res. 2014;118:100-8. [DOI: 10.1016/j.exer.2013.11.010] [PMID: 24309288]
57. Shin SM, Cho IJ, Kim SG. Resveratrol protects mitochondria against oxidative stress through AMP-activated protein kinase-mediated glycogen synthase kinase-3β inhibition downstream of poly (ADP-ribose) polymerase-LKB1 pathway. Mol Pharmacol. 2009;76(4):884-95. [DOI: 10.1124/mol.109.058479] [PMID: 19620254]
58. Cheng G, Zhang X, Gao D, Jiang X, Dong W. Resveratrol inhibits MMP-9 expression by up-regulating PPAR α expression in an oxygen glucose deprivation-exposed neuron model. Neurosci Lett. 2009;451(2):105-8. [DOI: 10.1016/j.neulet.2008.12.045]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

[PMID: 19135132]
59. Toupchian O, Abdollahi S, Salehi-Abargouei A, Heshmati J, Clark CC, Sheikhha MH, et al. The effects of resveratrol supplementation on PPARα, p16, p53, p21 gene expressions, and sCD163/sTWEAK ratio in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind controlled randomized trial. Phytother Res. 2021;35(6):3205-13. [DOI: 10.1002/ptr.7031] [PMID: 33580595]
60. Planavila A, Iglesias R, Giralt M, Villarroya F. Sirt1 acts in association with PPARα to protect the heart from hypertrophy, metabolic dysregulation, and inflammation. Cardiovasc Res. 2010;90(2):276-84. [DOI: 10.1093/cvr/cvq376] [PMID: 21115502]
61. Shi Y, Li Y, Huang C, Ying L, Xue J, Wu H, et al. Resveratrol enhances HBV replication through activating Sirt1-PGC-1α-PPARα pathway. Sci Rep. 2016;6:24744. [DOI: 10.1038/srep24744] [PMID: 27098390]
62. Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, Vallier P, Frering V, Riou JP, et al. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator–activated receptors and liver X receptor-α in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. Diabetes 1997;46(8):1319-27. [DOI: 10.2337/diab.46.8.1319] [PMID: 9231657]
63. Domínguez-Avila J, González-Aguilar G, Alvarez-Parrilla E, de la Rosa L. Modulation of PPAR expression and activity in response to polyphenolic compounds in high fat diets. Int J Mol Sci. 2016;17(7):1002. [DOI: 10.3390/ijms17071002] [PMID: 27367676]
64. Elledge SJ. Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. Science. 1996;274(5293):1664. [DOI: 10.1126/science.274.5293.1664] [PMID: 8939848]
65. Koepp DM, Harper JW, Elledge SJ. How the cyclin became a cyclin: regulated proteolysis in the cell cycle. Cell. 1999;97(4):431-4. [DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80753-9] [PMID: 10338207]
66. Gotoh A, Kao C, Ko S-C, Hamada K, Liu T-J, Chung LW. Cytotoxic Effects of Recombinant Adenovirus p53 and Cell Cycle Regulator Genes (p21 sup WAF1/CIP1 and p16 sup CDKN4) in Human Prostate Cancers. J Urol. 1997;158(2):636-41. [PMID: 9224383]
67. Cayrol C, Knibiehler M, Ducommun B. p21 binding to PCNA causes G1 and G2 cell cycle arrest in p53-deficient cells. Oncogene 1998;16(3):311-20. [DOI: 10.1038/sj.onc.1201543] [PMID: 9467956]
68. Bennett MR, Macdonald K, Chan S-W, Boyle JJ, Weissberg PL. Cooperative interactions between RB and p53 regulate cell proliferation, cell senescence, and apoptosis in human vascular smooth muscle cells from atherosclerotic plaques. Circ Res. 1998;82(6):704-12. [DOI: 10.1161/01.res.82.6.704] [PMID: 9546379]
69. Wu G, Cai J, Han Y, Chen J, Huang Z-P, Chen C, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. Circulation. 2014;130(17):1452-65. [DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675]
70. Rosso A, Balsamo A, Gambino R, Dentelli P, Falcioni R, Cassader M, et al. p53 Mediates the accelerated onset of senescence of endothelial progenitor cells in diabetes. J Biol Chem. 2006;281(7):4339-47. [DOI: 10.1074/jbc.M509293200] [PMID: 16339764]
71. She Q-B, Bode AM, Ma W-Y, Chen N-Y, Dong Z. Resveratrol-induced activation of p53 and apoptosis is mediated by extracellular-signal-regulated protein kinases and p38 kinase. Cancer Res. 2001;61(4):1604-10. [PMID: 11245472]
72. Dong Z. Molecular mechanism of the chemopreventive effect of resveratrol. Mutat Res. 2003;523-524:145-50. [DOI: 10.1016/s0027-5107(02)00330-5] [PMID: 12628512]
73. Yuan L, Zhang Y, Xia J, Liu B, Zhang Q, Liu J, et al. Resveratrol induces cell cycle arrest via a p53-independent pathway in A549 cells. Mol Med Rep. 2015;11(4):2459-64. [DOI: 10.3892/mmr.2014.3100] [PMID: 25515619]
74. Haider UG, Sorescu D, Griendling KK, Vollmar AM, Dirsch VM. Resveratrol increases serine15-phosphorylated but transcriptionally impaired p53 and induces a reversible DNA replication block in serum-activated vascular smooth muscle cells. Mol Pharmacol. 2003;63(4):925-32. [DOI: 10.1124/mol.63.4.925] [PMID: 12644594]
75. Poussier B, Cordova AC, Becquemin J-P, Sumpio BE. Resveratrol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and induces apoptosis. J Vasc Surg. 2005;42(6):1190-7. [DOI: 10.1016/j.jvs.2005.08.014] [PMID: 16376213]
76. Mnjoyan ZH, Fujise K. Profound negative regulatory effects by resveratrol on vascular smooth muscle cells: a role of p53–p21WAF1/CIP1 pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2003;311(2):546-52. [DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.10.023] [PMID: 14592451]
77. Araim O, Ballantyne J, Waterhouse AL, Sumpio BE. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation with red wine and red wine polyphenols. J Vasc Surg. 2002;35(6):1226-32. [DOI: 10.1067/mva.2002.124358] [PMID: 12042735]
78. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, et al. Modulation of NF-κB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. EMBO J. 2004;23(12):2369-80. [DOI: 10.1038/sj.emboj.7600244] [PMID: 15152190]
79. Vaziri H, Dessain SK, Eaton EN, Imai S-I, Frye RA, Pandita TK, et al. hSIR2SIRT1 functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. Cell 2001;107(2):149-59. [DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00527-x] [PMID: 11672523]
80. Willemsen H, van der Horst I, Nieuwland W, Slart R, Zeebregts C, de Boef E, et al. The diagnostic value of soluble CD163 in patients presenting with chest pain. Clin Biochem. 2009;42(16):1662-6. [DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.028] [PMID: 19596303]
81. Moreno JA, Dejouvencel T, Labreuche J, Smadja DM, Dussiot M, Martin-Ventura JL, et al. Peripheral artery disease is associated with a high CD163/TWEAK plasma ratio. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(6):1253-62. [DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.203364] [PMID: 20299688]
82. Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, Hsu Y-M, Scott H, Hession C, et al. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. J Biol Chem. 1997;272(51):32401-10. [DOI: 10.1074/jbc.272.51.32401] [PMID: 9405449]
83. Desplat-Jégo S, Varriale S, Creidy R, Terra R, Bernard D, Khrestchatisky M, et al. TWEAK is expressed by glial cells, induces astrocyte proliferation and increases EAE severity. J Neuroimmunol. 2002;133(1):116-23. [DOI: 10.1016/s0165-5728(02)00368-5] [PMID: 12446014]
84. Harada N, Nakayama M, Nakano H, Fukuchi Y, Yagita H, Okumura K. Pro-inflammatory effect of TWEAK/Fn14 interaction on human umbilical vein endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2002;299(3):488-93. [DOI: 10.1016/s0006-291x(02)02670-0] [PMID: 12445828]
85. Jakubowski A, Browning B, Lukashev M, Sizing I, Thompson JS, Benjamin CD, et al. Dual role for TWEAK in angiogenic regulation. J Cell Sci. 2002;115(2):267-74. [DOI: 10.1242/jcs.115.2.267] [PMID: 11839778]
86. Lynch CN, Wang YC, Lund JK, Chen Y-W, Leal JA, Wiley SR. TWEAK induces angiogenesis and proliferation of endothelial cells. J Biol Chem. 1999;274(13):8455-9. [DOI: 10.1074/jbc.274.13.8455] [PMID: 10085077]
87. Meighan-Mantha RL, Hsu DK, Guo Y, Brown SA, Feng S-LY, Peifley KA, et al. The mitogen-inducible Fn14 gene encodes a type I transmembrane protein that modulates fibroblast adhesion and migration. J Biol Chem. 1999;274(46):33166-76. [DOI: 10.1074/jbc.274.46.33166] [PMID: 10551889]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

88. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Muñóz-García B, Orbe J, Páramo JA, Michel J-B, et al. Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis. Arteriosder Thromb Vasc Biol. 2007;27(4):916-22. [DOI: 10.1161/01.ATV.0000258972.10109.ff] [PMID: 17272745]
89. Jelić-Ivanović Z, Bujišić N, Spasić S, Bogavac-Stanojević N, Spasojević-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljević J. Circulating sTWEAK improves the prediction of coronary artery disease. Clin Biochem. 2009;42(13):1381-6. [DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.001] [PMID: 19505454]
90. Kralisch S, Ziegelmeier M, Bachmann A, Seeger J, Lössner U, Blüher M, et al. Serum levels of the atherosclerosis biomarker sTWEAK are decreased in type 2 diabetes and end-stage renal disease. Atherosclerosis. 2008;199(2):440-4. [DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.022] [PMID: 18054361]
91. Bover LC, Cardó-Vila M, Kuniyasu A, Sun J, Rangel R, Takeya M, et al. A previously unrecognized protein-protein interaction between TWEAK and CD163: potential biological implications. J Immunol. 2007;178(12):8183-94. [DOI: 10.4049/jimmunol.178.12.8183] [PMID: 17548657]
92. Moreno JA, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Madrigal-Matute J, Orbe J, Páramo JA, et al. The CD163-expressing macrophages recognize and internalize TWEAK: potential consequences in atherosclerosis. Atherosclerosis. 2009;207(1):103-10. [DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.033] [PMID: 19473660]
93. Urbonaviciene G, Martin-Ventura JL, Lindholt JS, Urbonavicius S, Moreno JA, Egido J, et al. Impact of soluble TWEAK and CD163/TWEAK ratio on long-term cardiovascular mortality in patients with peripheral arterial disease. Atherosclerosis. 2011;219(2):892-9. [DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.016] [PMID: 21962403]
94. Llaurado G, González-Clemente J-M, Maymo-Masip E, Subías D, Vendrell J, Chacón MR. Serum levels of TWEAK and scavenger receptor CD163 in type 1 diabetes mellitus: relationship with cardiovascular risk factors. a case-control study. PloS one. 2012;7(8):e43919. [DOI: 10.1371/journal.pone.0043919] [PMID: 22937125]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]