

مکانیسمهای سلولی مولکولی اثرات رزوراترول در قلب و عروق

مریم هاشمیان (MD)^۱، حمید زند (PhD)^{۲*}

۱- گروه بیوشیمی و تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار
۲- گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دریافت: ۹۳/۶/۲۰، اصلاح: ۹۳/۸/۱۵، پذیرش: ۹۳/۹/۱۵

خلاصه

سابقه و هدف: رزوراترول یک فیتو الکسین طبیعی است که در برخی گیاهان از جمله انگور قرمز یافت می‌شود. تحقیقات نشان داده اند رزوراترول دارای اثرات مفیدی بر قلب و عروق است. رزوراترول مانند بسیاری از پلی فنلها مسیرهای داخل سلولی را فعال می کند که در محدودیت انرژی فعال می شوند. در این مطالعه مروری، اثرات قلبی عروقی رزوراترول با تاکید بر مکانیسمهای سلولی مولکولی بررسی گردید.

مواد و روشها: جست وجوی الکترونیکی مقالات انگلیسی و فارسی در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و SID با استفاده از کلید واژه‌های رزوراترول، اکسید نیتریک، اندوتلیال، بیماری قلبی عروقی، استرس اکسیداتیو، التهاب عروقی، محافظ قلب، پلی فنل در محدوده زمانی ۲۰۰۲-۱۳ صورت گرفت. مقالات مرتبط جمع آوری و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۷۲ مقاله که در بررسی اولیه یافت شد، مشخص گردید که رزوراترول باعث خنثی کردن گونه‌های فعال اکسیداتیو و فعال ساختن Nrf2 می‌شود و از آسیب اکسیداتیو جلوگیری می‌کند. این ترکیب با افزایش تولید نیتریک اکسید و افزایش زیست فراهمی آن در عروق و نیز از طریق تحریک گیرنده های استروژنی، باعث بهبود عملکرد عروقی می‌شود. رزوراترول مشابه محدودیت کالری، SIRT1 را که یک داستیلاز وابسته به NAD است، فعال می‌کند. رزوراترول اثرات ضد التهابی خود را در عروق از طریق NF-κB اعمال می‌کند و از طریق نیتریک اکسید مانع تجمع پلاکتی می‌شود. رزوراترول قلب را در برابر آسیب ناشی از پرفوزیون مجدد محافظت می‌کند. این پلی فنل روند هیپرتروفی آنورت و قلب را کند می‌کند و باعث کاهش فشارخون می‌شود.

نتیجه گیری: رزوراترول با مکانیسمهای مختلفی بر عملکرد اندوتلیال، استرس اکسیداتیو، التهاب عروقی، تجمع پلاکتی، فشارخون، تصلب شرایین و هیپرتروفی قلب و عروق موثر است.

واژه‌های کلیدی: رزوراترول، اکسید نیتریک، اندوتلیال، بیماری قلبی عروقی، استرس اکسیداتیو، التهاب عروقی، محافظ قلب، پلی فنل.

مقدمه

رزوراترول که فرمول شیمیایی آن به صورت ترانس ۳ و ۴ و ۵ تری هیدروکسی استیلین می باشد، یک پلی فنل طبیعی و یک فیتوآلکسین است که در طبیعت از گیاهان در مقابل قارچها محافظت می‌کند. این ماده در پوست انگور، توت‌ها، بادام زمینی، ریشه ریواس و سایر گیاهان در مقادیر اندک یافت می‌شود (۱). قرار دادن انگور در معرض اشعه UV یا ذخیره‌ی طولانی مدت آن در محل سرد باعث تجمع این ماده به میزان ۲ تا ۱۰ برابر می‌شود (۲). اگرچه در طب سنتی این گیاهان سال‌ها برای درمان‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفته‌اند ولی رزوراترول اولین بار در سال ۱۹۴۰ به عنوان یک ترکیب فنلی گیاهی معرفی شد و تا زمانی که اثر مهارکنندگی سلول‌های سرطانی آن کشف شد مورد توجه قرار نگرفت (۳). رزوراترول پلی‌فنل اصلی موجود در شراب قرمز است. برخی معتقدند که علت شیوع پایین انفارکتوس میوکارد در فرانسه با وجود مصرف بالای اسیدهای چرب اشباع در این کشور، مصرف شراب قرمز است (اثر پارادوکس فرانسوی) (۴). پس از کشف اثر پارادوکس فرانسوی، محققین بر روی مطالعه مکانیسم‌های حفاظتی

شراب قرمز مخصوصاً اثرات قلبی عروقی آن متمرکز شدند. با پیشرفت کارهای تحقیقاتی حیوانی اثرات رزوراترول بر روی بیماری‌های مختلفی کشف شد و نشان داده شد که از سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی، آسیب ایسکمیک و آلزایمر جلوگیری می‌کند (۱). و همچنین نشان داده شد که این ماده دارای خواص فارماکولوژیک و بیولوژیک بسیاری از جمله خاصیت ضد آترواسکروز، ضد فشارخون، آنتی اکسیدانی و ضد التهابی است. حتی می‌تواند از آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان خون در قلب جلوگیری کند و باعث بهبود عملکرد عروق می‌شود. از آنجائیکه با وجود تحقیقات وسیع در زمینه بیماری‌های قلبی عروقی و پیشنهاد درمان‌های کمکی در زمینه کاهش مرگ و میر ناشی از آن، هنوز این بیماری‌ها شایعترین علت مرگ و میر در دنیا است (۵)، در این مطالعه مروری اثرات رزوراترول بر بیماری‌های قلبی عروقی بررسی گردید. از طرفی برای تبدیل یافته‌های مطالعات حیوانی به اثرات سودمند در انسان باید ابتدا به بی‌خطر بودن آن در کلینیک توجه داشت که خود نیازمند توجه به مطالعات فارماکولوژیک و

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۹۲۰۱۰۱۵۴ دانشگاه علوم پزشکی سبزوار می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر حمید زند

آدرس: تهران، شهرک قدس، بلوار فرحزادی، دانشکده تغذیه و انستیتو تحقیقات تغذیه ای. تلفن: ۲۲۳۵۷۴۸۴-۲۱

E-mail: hamidzand@gmail.com

متابولیسم و مکانیسم‌های سلولی مولکولی ماده مورد بررسی است. لذا برای اطلاع از آخرین یافته‌های مرتبط با اثرات رزوراترول بر اختلالات قلبی عروقی، این مطالعه مروری با تأکید بر مکانیسم‌های سلولی مولکولی رزوراترول صورت گرفت.

مواد و روشها

جست و جوی الکترونیکی مقالات انگلیسی و فارسی در پایگاه اطلاعاتی PubMed و SID با استفاده از کلید واژه‌های رزوراترول، اکسید نیتریک، اندوتلیال، بیماری قلبی عروقی، استرس اکسیداتیو، التهاب عروقی، محافظ قلب، پلی فنل در محدوده زمانی ۱۳-۲۰۰۲ صورت گرفت. برای بالا بردن حساسیت در جست‌وجو از کلید واژه‌های عمومی و منطبق بر Mesh و معادل انگلیسی آنها استفاده گردید. در ابتدا لیستی از عناوین و چکیده مقالات موجود در پایگاه‌های مورد بررسی تهیه شد و خلاصه مقالات از نظر ارتباط موضوعی مورد بررسی قرار گرفت و سپس مطالعاتی که مکانیسم‌های سلولی مولکولی و اثرات قلبی عروقی رزوراترول را مورد بررسی و بحث قرار داده بودند، مطالعه شدند. مطالعات غیر انگلیسی و مطالعاتی که غیر مرتبط با سؤال پژوهش بودند یا تورش داشتند از مطالعه خارج شدند. کنترل معیارهای ورود و خروج کلیه مقالات توسط یک پژوهشگر انجام شد. برای استخراج اطلاعات فرم خلاصه‌نویسی طراحی شد، که مشتمل بر اطلاعات مربوط به موضوع، عنوان، نام مجله و نویسندگان و همچنین اطلاعات مربوط به مکانیسم رزوراترول و پیامد قلبی عروقی بود.

یافته ها

واژه "رزوراترول" در عنوان، خلاصه مقاله و واژه‌های کلیدی ۳۰۸۷ مقاله در پایگاه اطلاعاتی Pubmed یافت شد. با محدود کردن مقالات به مقالات مرتبط با بیماریهای قلبی عروقی ۷۷۲ مقاله یافت شد و با محدود کردن به مکانیسم سلولی مولکولی ۷۲ مقاله باقی ماند که وارد مطالعه شدند. در پایگاه اطلاعاتی SID تنها یک مطالعه در مورد رزوراترول وجود داشت که اثرات آنرا بر پارکینسون بررسی کرده بود. نتیجه مطالعات نشان داد که رزوراترول با مکانیسم‌های مختلفی بر عملکرد اندوتلیال، استرس اکسیداتیو، التهاب عروقی، تجمع پلاکتی، فشارخون، اتروسکلروز و هیپرتروفی قلب وعروق موثر است.

اثرات آنتی اکسیدانی: خاصیت آنتی اکسیدانی رزوراترول یکی از جنبه‌های مهم آن است. به نظر می رسد که علت خاصیت آنتی اکسیدانی رزوراترول بیشتر مربوط به افزایش میزان آنتی اکسیدانهای داخلی است تا اینکه خودش مستقیماً باعث جمع‌آوری گونه‌های فعال اکسیژن یا reactive oxygen species (ROS) گردد (۶). رزوراترول باعث خنثی کردن گونه‌های فعال اکسیداتیو ROS از قبیل پراکسید هیدروژن، سوپراکسید و رادیکال هیدروکسیل می‌شود و از آسیب اکسیدانی جلوگیری می‌کند (۷). رزوراترول فعالیت سوپراکسید دیس موتاز (هر سه نوع ایزوفرم) را در سلولهای اندوتلیال و فعالیت کاتالاز و گلوکاتینون پراکسیداز را در آئورت و سلول‌های عضله صاف قلبی افزایش می‌دهد (۸) و سلول میوکارد را در برابر آسیب ایسکمی-پرفوزیون مجدد و استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۹و۱۰). رزوراترول علاوه بر خنثی سازی ROS باعث کاهش تولید آن نیز می‌شود. NADPH اکسیداز (NOX)، مهمترین آنزیم تولید کننده ROS در

سیستم قلبی عروقی است. رزوراترول باعث کاهش بیان NOX می‌شود (۱۱). همچنین فعالیت NOX را نیز کاهش می‌دهد (۱). در مطالعه‌ای با مسدود کردن عروق یکی از کلیه‌های موش و ایجاد پرفشاری خون در حیوان، رزوراترول با افزایش آنتی‌اکسیدان‌های اندوژن و مهار پراکسیداسیون لیپید عملکرد قلبی عروقی را بهبود بخشید و آسیب اکسیداتیو ناشی از هیپرتانسیون را در همه‌ی سلول‌ها از جمله سلول قلبی کاهش داد (۱۲). رزوراترول مرگ سلولی ناشی از ROS را با فعال کردن کیناز فعال کننده AMP یا adenosine monophosphate kinase (AMPK)، در سلول‌های قلبی H9c2 کاهش می‌دهد (۱۳). فعال شدن AMPK ذخایر انرژی سلولی را حفظ می‌کند و باعث فعال شدن مسیرهای کاتابولیک تولید کننده آدنوزین تری فسفات یا adenosine triphosphate (ATP) می‌شود که اساساً توسط افزایش متابولیسم اکسیداتیو و ساختن میتوکندری انجام می‌شود. به علاوه AMPK باعث فعال شدن SIRT1 (histone/protein deacetylase sirtuin) با افزایش سطح سلولی نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید یا (NAD) nicotinamide adenine dinucleotide می‌شود. رزوراترول باعث فسفریلاسیون AMPK و فعال شدن آن شده و متعاقباً استیل کو آکربوکسیلاز را فسفریله می‌کند و باعث کاهش بیوسنتز لیپید و افزایش اکسیداسیون اسید چرب می‌شود (۱۴).

نیتریک اکسید: رزوراترول باعث بیان iNOS (inducible NO synthase) می‌شود (۱۵). همچنین رزوراترول فعالیت No (nitric oxide) را در اندوتلیال از طریق چندین مکانیسم از جمله: با تحریک رونویسی ژن و افزایش پایداری endothelial NO synthase mRNA (eNOS)، با فسفریلاسیون eNOS و با داستیلاسیون eNOS در قسمت متصل به کالمدولین از طریق SIRT1 باعث افزایش فعالیت اکسید نیتریک می‌شود (۱۸)، با کاهش مهارکننده‌های داخل سلولی eNOS (۱۹) و نیز با کاهش سطح کائوتلین ۱ و در نتیجه کاهش اثرات آن بر eNOS (۲۰)، با افزایش تترا هیدرو بیوپترین (BH4) و در نتیجه کاهش مزدوج شدن eNOS (۲۱و۲۲)، با مهار غیر فعال شدن No توسط سوپر اکسید و با افزایش فعالیت endothelial NO synthase از طریق پروتئین کیناز فعال کننده adenosine monophosphate 5' افزایش می‌دهد (۲۲). همچنین رزوراترول با تأثیر بر سطح آرژنین داخل سلولی (۲۳) و با تأثیر بر تولید مهار کننده‌های داخلی eNOS از قبیل آسیمتریک دی متیل آرژنین (ADMA) زیست فراهمی No را در عروق افزایش می‌دهد (۲۴). بدین ترتیب رزوراترول با افزایش تولید NO و افزایش زیست فراهمی آن در عروق، از طریق اثرات ضد فشارخون، ضد تجمع پلاکتی و ضد آتروسکلروز آن (جلوگیری از چسبیدن لکوسیتها، جلوگیری از اکسیداسیون LDL) (low-density lipoprotein) و مهار پرولیفراسیون سلولهای عضله صاف جدار عروق) باعث بهبود عملکرد عروقی می‌شود (۲۵). بنابراین بهبود عملکرد عروقی در اثر رزوراترول می‌تواند مربوط به افزایش تولید No و کاهش ROS باشد. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی، تجویز حاد رزوراترول (۳۰،۹۰،۲۷۰ میلی گرم) باعث گشاد شدن شریان بازویی در بیماران مبتلا به فشارخون متوسط درمان نشده، گردیده است (۲۶).

سیرتوئین‌ها: همانطور که گفته شد، فعالیت‌های بیولوژیک رزوراترول با مکانیسم‌های مولکولی متفاوتی صورت می‌گیرد: رزوراترول مانند سایر پلی‌فنل‌ها

باعث فعال شدن مسیرهای داخل سلولی می‌شود که در محدودیت کالری فعال می‌شوند. این مسیرها باعث بهبود سلامتی و افزایش طول عمر در حیوانات می‌شوند (۲۷). یکی از موارد شباهت رزوراترول و محدودیت کالری این است که هر دو SIRT1 را که یک داستیلاز وابسته به NAD است فعال می‌کنند. رزوراترول باعث افزایش بیان ژن SIRT1 (۲۸) و همچنین باعث فعال شدن AMPK (AMP-activated protein kinase) می‌شود و AMPK با افزایش بیان آنزیمهای تولیدکننده NAD و همچنین تغییر منبع سوخت از کربوهیدرات به چربی باعث می‌شود NAD بیشتری در دسترس SIRT1 قرار بگیرد (۲۹) و در نهایت باعث فعال شدن SIRT1 می‌شود. فعالیت SIRT1 به پروتئین‌های هیستون و فاکتورهای رونویسی مختلف از جمله (P53) FOXO-family, tumorprotein 53 و تنظیم کننده‌های متابولیسم، فعال کننده‌های رونویسی، فعال کننده‌های PPAR- γ (Peroxisome Proliferators- proliferator-activated receptor- γ) و PGC-1 α مرتبط می‌شود و به این ترتیب رزوراترول فعالیت میتوکندری را بهبود می‌بخشد، باعث القاء ژنی برای اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود (۳۰). رزوراترول با القای ژن‌های مختلفی از جمله SIRT1، SIRT2 و SIRT4 و FoxO1، FoxO3a مانع کاهش عملکرد قلبی عروقی در اثر سن می‌شود (مثل سطح کلسترول و پاسخ التهابی). سطح SIRT1 در سلول‌های اندوتلیوم افراد تحت درمان با رزوراترول به صورت وابسته به دوز افزایش می‌یابد. این در حالی است که رزوراترول مانع پیری در افراد در معرض H₂O₂ می‌شود (۳۱ و ۳۲). رزوراترول آپوپتوز سلول‌های قلبی در اثر دوکسوروبین در موش را در اثر داستیلاسیون P53 از طریق SIRT1 کاهش می‌دهد (۳۳). البته آنالیز پروفایل بیان ژن در قلب نشان می‌دهد که بسیاری از فواید قلبی عروقی ناشی از محدودیت کالری رزوراترول در دوزهایی به دست می‌آید که رزوراترول در آن دوز هنوز قادر به فعال کردن SIRT1 نیست و بنابراین این نظریه که رزوراترول فعال کننده مستقیم SIRT1 است نیاز به تأمل بیشتری دارد (۲۷).

فاکتور رونویسی Nrf2: یکی دیگر از مکانیسم‌های رزوراترول در محافظت آن از قلب، فعال ساختن فاکتور هسته‌ای ۲ یا Nuclear Factor-E2 (Nrf2) related factor2 است. Nrf2 یک فاکتور رونویسی است که با اتصال به اجزا پاسخ آنتی اکسیدانی، باعث هماهنگ‌سازی مکانیسم‌های خنثی سازی ROS می‌شود. رزوراترول در سلول‌های اندوتلیال کرونر انسان باعث افزایش فعالیت رونویسی Nrf2 می‌شود و بیان بسیاری از ژن‌های تنظیم شونده با ARE (antioxidant response Element) را که در متابولیسم رادیکال‌های آزاد دخیل هستند، افزایش می‌دهد (۳۴). همچنین رزوراترول به طور قابل ملاحظه‌ای بیان Nrf2 را افزایش می‌دهد و باعث بهبود بقای سلولی و شاخصهای عملکرد قلبی می‌شود (۳۵).

آثار ضد التهابی: التهاب در سندرمهای کرونری، ارزش پیش‌آگهی دارد. لذا متخصصین قلب و عروق می‌کوشند تا با استفاده از ترکیبات مختلف پس از سکت قلبی، شاخص‌های التهابی را کاهش دهند (۳۶ و ۳۷). رزوراترول اثرات ضد التهابی خود را در عروق از طریق NF- κ B (nuclear factor-KappaB) اعمال می‌کند (۳۸). رزوراترول با کاهش تولید H₂O₂ (۳۹)، مهار I κ B، کیناز، مهار فسفریلاسیون p65 (۴۰) و با داستیله کردن p65 (۴۱)، باعث مهار NF- κ B می‌شود.

تجمع پلاکتی: سالهاست که ترکیبات ضد تجمع پلاکتی برای پیشگیری از انفارکتوس میوکارد مورد استفاده قرار می‌گیرد. نشان داده شده که رزوراترول دارای اثرات ضد تجمع پلاکتی است. مهمتر از همه اینکه در افرادی که مقاومت نسبت به آسپیرین دارند مانع تجمع پلاکتی شده است (۴۲). رزوراترول از طریق مکانیسمهای زیر مانع تجمع پلاکتی می‌شود: باعث تولیدنیتریک اکسید می‌شود و این نیتریک اکسید به پلاکتها انتشار یافته و از طریق تحریک گوانیل سیکلاز باعث تولید سیکلیک گوانوزین مونو فسفات (cGMP) و مهار تجمع پلاکتی می‌شود (۴۳). همچنین مستقیماً باعث افزایش تولید cGMP (۴۳) و با مهار غیر قابل برگشت و غیر رقابتی سیکلواکسژناز یک، مانع سنتز ترومبوکسان می‌شود (۴۴). در غلظت بالا باعث آپوپتوز در پلاکتها و در غلظت پایین فعالسازی پلاکتها با واسطه کلاژن را مهار می‌کند (۴۵ و ۴۶).

مقاوم سازی در برابر ایسکمی (Preconditioning): مکانیسم‌های دیگری که رزوراترول در آن‌ها دخیل است اتوفازای و مقاوم سازی (Preconditioning) است. منظور از مقاوم سازی یا Preconditioning فرآیندی است که در آن وقتی قلب در برابر ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون قرار می‌گیرد، در برابر ایسکمی بعدی مقاوم می‌شود. پس از انفارکتوس حاد میوکارد، برقراری مجدد جریان خون به وسیله داروهای ترومبولیتیک و یا coronary intervention (PCI) Primary percutaneous مهمترین راه کاهش اندازه بافت انفارکته است. ولی برقراری مجدد جریان خون ممکن است خود باعث آسیب غیر قابل برگشت میوکارد شود. این عارضه آسیب ناشی از جریان خون مجدد نامیده می‌شود و تا ۵۰ درصد در اندازه نهایی بافت انفارکته موثر است (۴۷ و ۴۸). رزوراترول قلب را در برابر آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان خون محافظت می‌کند (۴۹) و باعث تحریک مقاوم سازی در قلب می‌شود (۴). رزوراترول اثرات خود را بر مقاوم سازی از طریق مکانیسمهای مختلفی اعمال می‌کند: به عنوان مثال، در دوزهای پایین باعث محافظت از قلب به عنوان عامل ضد آپوپتوز با مسیرهای مختلفی از جمله مسیر SIRT1-FOXO1 می‌شود و باعث افزایش بیان پروتئین‌های بقای سلولی (Cell survival protein)، بهبود بطنی پس از ایسکمی و کاهش اندازه‌ی انفارکتوس میوکارد می‌شود (۵۰). همچنین باعث افزایش نیتریک اکسید و آنزیمهای آنتی اکسیدان و القا اتوفازای می‌شود (۵۱ و ۵۲) و از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش رگ سازی مجدد، ترمیم میوکارد ایسکمیک را بهبود می‌بخشد. رزوراترول، باعث اعاده کردن miRNA هایی می‌شود که در جریان ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون بیان می‌شوند (۵۲). در استفاده همزمان از γ توکوتریول با رزوراترول محافظت از قلب تشدید می‌شود چون هر دو ترکیب به طور سینرژیسم باعث افزایش سیگنال‌های بقا از طریق فعال کردن مسیر بقا Akt-Bcl2 می‌شوند (۵۱). به علاوه دادن Longevinex (رزوراترول به همراه کوئرستین و فیتات سبوس برنج) به موش، باعث کاهش اندازه انفارکتوس و افزایش بیان SIRT1 می‌شود که با القای اتوفازای مرتبط هستند. در مجموع Longevinex باعث فسفریلاسیون و انتقال هسته‌ای FoxO1، FoxO3a، FoxO4 می‌شود و نشان دهنده درگیری FoxO ها در اتوفازای است (۵۳). اخیراً نشان داده شده رزوراترول مشابه ملاتونین، در غلظتی که در شراب قرمز وجود دارند باعث کاهش اندازه انفارکتوس در قلب موش می‌شوند ولی اگر موش دچار کمبود STAT3 باشد یا گیرنده TNF (tumor necrosis factor) در آنها تخریب شود

و کاهش زمان انقباض در بقیه‌ی سلول‌ها می‌شود که نشانگر افزایش حساسیت به کلسیم است. همچنین زمان پتانسیل عمل به صورت وابسته به دوز و وابسته به زمان کم می‌شود. در این کارها استفاده از مهار کننده کانال پتاسیم تأثیر بر اثرات رزوراترول نداشته در حالی که آنتاگونیست گیرنده استروژن اثرات رزوراترول را کاهش داده است (۶۹). این اثرات رزوراترول می‌تواند توجیه کننده اثرات آن بر آریتمی باشد. خلاصه اثرات رزوراترول بر قلب و عروق با مکانیسمهایی که تا کنون برای آنها ذکر شده است در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. مکانیسمهای سلولی مولکولی دخیل در اثرات قلبی عروقی رزوراترول

پیامد قلبی عروقی	اثرات و مکانیسمها	منابع
کاهش استرس اکسیداتیو	افزایش انتی اکسیدانهای داخلی	۶۸ و ۱۲
	کاهش ROS	۷
	کاهش بیان NOX (کاهش تولید ROS)	۱۱
	افزایش فعالیت SIRT1	۲۹ و ۳۱
	فعال ساختن Nrf2	۳۵ و ۳۴
بهبود عملکرد اندوتلیال	کاهش مرگ سلولی ناشی از ROS از طریق فعالسازی AMPK	۱۳
	افزایش بیان eNOS	۱۵
	افزایش پایداری eNOS mRNA	۱۶
	فسفریلاسیون eNos	۱۷
	تحریک گیرنده استروژنی	۶۲ و ۶۴ و ۶۵
کاهش التهاب عروقی	داسیتیلیاسیون eNos در قسمت متصل به کالمودولین از طریق SIRT1	۳۱ و ۲۹ و ۱۸
	کاهش مهار کننده های داخل سلولی eNos	۱۹
	کاهش سطح کاتولین ۱ و در نتیجه کاهش اثرات آن بر eNos	۲۰
	افزایش تترا هیدرو بیوپترین (BH4) و در نتیجه کاهش مزدوج نشدن eNos	۲۱
	افزایش زیست فراهمی No	۲۳
تحریک مقاوم سازی در قلب Preconditioning	افزایش فعالیت SIRT1	۳۱ و ۲۹
	کاهش فعالیت NF-κB	۳۹ و ۴۰
	ترجمه غیر فعال NF-κB	۴۰
	غیر فعال شدن NF-κB از طریق دستپاچه شدن p65	۴۱
	افزایش میزان و فعالیت نیتریک اکسید	۴۳
کاهش هیپرتروفی کسانتریک قلب و عروق	مانع سنتز ترومبوکسان	۴۴
	ایجاد آپوپتوز در پلاکتها	۴۵
	مهار فعالسازی پلاکتها با واسطه کلاژن	۴۵
	عامل ضد آپوپتوز با مسیرهای مختلفی از جمله مسیر SIRT1-FOXO1	۵۰
	القا اتوفازی	۵۱
کاهش هیپرتروفی کسانتریک قلب و عروق	اعاده miRNA هایی که در جریان ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون بیان می شوند	۵۲
	کاهش فشارخون	۵۵
	اثرات ضد هیپرتروفی مسیر سیگنالینگ AMPK	۵۶
	مهار مسیر سیگنالینگ Akt	۵۶
کاهش فشارخون	مهار سنتز اندوتلین ۱	۵۹ و ۶۰
	گشاد شدن عروقی ناشی از نیتریک اکسید	۵۹ و ۶۰
	مهار لیپوفسفاتیدیل کولین وانقباض عضلانی	۶۱

تأثیری ندارد که نشان می‌دهد رزوراترول اثر حفاظتی خود را از طریق فعال نمودن مسیر سیگنالینگ (SAFE/Survivor activating factor enhancement) انجام می‌دهد که باعث فعال شدن TNF α و فعال کننده رونویسی ۳ (STAT3) می‌شود (۵۴).

هیپرتروفی قلب و عروق: برخی مطالعات نشان داده‌اند رزوراترول روند هیپرتروفی آئورت و قلب را کند می‌کند (۵۵ و ۵۶). به نظر می‌رسد رزوراترول از طریق کاهش فشارخون، اثرات ضد هیپرتروفی مسیر سیگنالینگ AMPK و مهار مسیر سیگنالینگ Akt (۵۷ و ۵۸) این اثرات را اعمال می‌کند. بهبود remodeling قلبی عروقی به اثرات ضد التهابی و ضد فیبروتیک رزوراترول در موش نسبت داده شده است (۵۹). این بهبودی ممکن است بدون پایین آوردن فشارخون اتفاق بیفتد (۶۰). اثرات ضد پرفشاری خون رزوراترول در حیوانات ثابت شده است. احتمالاً رزوراترول از طریق مکانیسم‌های مهار سنتز اندوتلین ۱ و گشاد شدن عروقی ناشی از نیتریک اکسید اثرات ضد فشار خون خود را اعمال می‌کند (۶۱ و ۶۲). رزوراترول مهار لیپوفسفاتیدیل کولین را کاهش می‌دهد. همچنین انقباض عضلانی را مهار می‌کند (۶۳).

اثرات شبه استروژنی: رزوراترول با استروژن شباهت ساختمانی دارد. استروژن اثرات خودش را بر روی سیستم قلبی عروقی از طریق فعال نمودن گیرنده‌هایش اعمال می‌کند. گیرنده استروژن می‌تواند رونویسی ژن در هسته را تغییر دهد یا کینازهایی را فعال کند که باعث سیگنالینگ در سیتوزول شود. رزوراترول هم گیرنده‌های هسته‌ای و هم خارج هسته‌ای استروژن را فعال می‌کند. رزوراترول مسیر سیگنالینگ (MAPK/mitogen-activated protein kinase) را سریعاً فعال می‌کند و باعث فسفریلاسیون eNos و تولید No می‌شود (۱۶) و از طریق اتصال به گیرنده استروژن حتی تولید نیتریک اکسید را افزایش می‌دهد (۶۴). البته رزوراترول بیان eNos را از طریق فعال سازی SIRT1 نیز افزایش می‌دهد (۶۵). یکی از مکانیسم‌هایی که استروژن باعث بهبود سلامت عروق و کاهش مرگ سلول‌های قلبی می‌شود از طریق فعال سازی eNos است (۶۶). به علاوه BH4 یک کوفاکتور برای eNos است و در غیاب آن eNos به جای No، سوپراکسید تولید می‌کند. BH4 با افزایش سن کاهش می‌یابد و در طی هیپرگلیسمی کمتر تولید می‌شود. لذا هیپرگلیسمی مانع مکانیسم مقاوم سازی می‌شود. آنزیم محدودکننده در سنتز BH4، GTP سیکلو هیدرولاز ۱ است. رزوراترول در موش باعث افزایش بیان ژن GTP سیکلو هیدرولاز می‌شود و به این ترتیب با افزایش BH4، eNos را به طرف تولید No پیش می‌برد (۲۱). قلب تعداد زیادی گیرنده وابسته به استروژن α دارد که باعث فعالیت متابولیکی بالا در آن می‌شود و ممکن است باعث تنظیم ژن‌های مرتبط با انقباض، هموستاز کلسیم و اتصال غشایی ATP شود (۶۷).

اثرات مکانیکی و الکتریکی رزوراترول در قلب: مطالعات نشان داده است که رزوراترول یکسری اثرات مستقیم بر سلول‌های قلبی دارد. به طوری که در مطالعه ای رزوراترول قدرت عضلانی تار عضلانی دهلیز راست، را ۶۰ درصد و تار عضله‌ی بطن چپ را ۲۰ درصد کاهش داده است. همچنین مدت پتانسیل عمل داخل سلولی را تحت تأثیر قرار داده است. نشان داده شده که در حضور گلیبورايد (مهار کننده کانال K-ATP) این تغییرات ناشی از رزوراترول به شدت کاهش یافته است (۶۸). Liew و همکاران نشان دادند که مصرف حاد رزوراترول باعث کاهش دامنه منحنی کلسیم و افزایش زمان انقباض سلول قلبی در برخی سلول‌ها

factor-KappaB) اعمال می‌کند. رزوراترول با کاهش تولید H_2O_2 ، مهار IκB کیناز، مهار فسفریلاسیون p65 و با داستیله کردن p65، باعث مهار NF-κB می‌شود. رزوراترول با افزایش تولید نیتریک اکسید و cGMP و با مهار غیر قابل برگشت و غیر رقابتی سیکلواکسژناز یک، مانع سنتز ترومبوکسان و اثرات ضد پلاکتی می‌شود. در غلظت بالا باعث آپوپتوز در پلاکتها و در غلظت پایین فعالسازی پلاکتها با واسطه کلاژن را مهار می‌کند. رزوراترول قلب را در برابر آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان خون محافظت می‌کند (۴۹) و باعث تحریک مقاوم سازی در قلب می‌شود. این ترکیب از طریق کاهش فشارخون، اثرات ضد هیپرتروفی مسیر سیگنالینگ AMPK و مهار مسیر سیگنالینگ Akt - روند هیپرتروفی آنورت و قلب را کند می‌کند. رزوراترول از طریق مکانیسم‌های مهار سنتز اندوتلین ۱ و گشاد شدن عروقی ناشی از نیتریک اکسید و مهار انقباض عضلانی، اثرات ضد فشار خون خود را اعمال می‌کند. رزوراترول هم گیرنده‌های هسته‌ای و هم خارج هسته‌ای استروژن را فعال می‌کند. رزوراترول مسیر سیگنالینگ mitogen-activated protein kinase (MAPK) را سریعاً فعال می‌کند و باعث فسفریلاسیون eNos و تولید No می‌شود و از طریق اتصال به گیرنده استروژن حتی تولید نیتریک اکسید را افزایش می‌دهد. حتی با تاثیر بر مدت پتانسیل عمل اثرات آنتی آریتمیک دارد. با وجودی که مطالعات بسیاری اثرات رزوراترول را در حیوان بررسی کرده اند مطالعات انسانی در این زمینه اندک است و اکثراً بر روی سلولهای کشت داده شده صورت گرفته است و نیاز به مطالعات کارآزمایی بالینی در این زمینه برای بررسی اثرات آن در انسان، دوز مورد نیاز، زمان و مدت تجویز وجود دارد.

عوارض رزوراترول: مطالعات موجود نشان داده اند که استفاده از رزوراترول آثار سوئی نداشته است. بجز یک مطالعه اخیر که نشان داده رزوراترول باعث افزایش لمفوم و تومورهای سالید می‌شود (۷۰). این مساله نشان می‌دهد که ممکن است رزوراترول اثرات پرواکسیدانی نیز داشته باشد مخصوصاً در حضور مس که در برخی تومورها بالا می‌رود. لذا باید مصرف آن در مطالعات انسانی با احتیاط صورت گیرد.

نتیجه گیری

بنابراین رزوراترول یک پلی فنل بسیار موثر در اختلالات قلبی عروقی است و با مکانیسمهای مختلفی بر عملکرد اندوتلیال، استرس اکسیداتیو، التهاب عروقی، تجمع پلاکتی، فشارخون، آتروسکلروز و هیپرتروفی قلب و عروق موثر است. خاصیت آنتی اکسیدانی رزوراترول یکی از جنبه‌های مهم آن است. رزوراترول باعث کاهش تولید ROS، افزایش میزان آنتی اکسیدانهای داخلی و جمع‌آوری گونه‌های فعال اکسیژن می‌گردد. رزوراترول با افزایش تولید NO و افزایش زیست فراهمی آن در عروق، از طریق اثرات ضد فشارخون، ضد تجمع پلاکتی و ضد آتروسکلروز آن باعث بهبود عملکرد عروقی می‌شود.

این پلی‌فنل باعث فعال شدن مسیرهای داخل سلولی می‌شود که در محدودیت کالری فعال می‌شوند. رزوراترول به طور قابل ملاحظه‌ای بیان Nrf2 را افزایش می‌دهد و باعث هماهنگ‌سازی مکانیسم‌های خنثی سازی ROS می‌شود. رزوراترول اثرات ضد التهابی خود را در عروق از طریق NF-κB nuclear

The Cellular and Molecular Mechanisms involved in the Effects of Resveratrol on Cardiovascular Diseases

M. Hashemian (MD)¹, H. Zand (PhD)^{*2}

1. Department of Nutrition and Biochemistry, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, I.R.Iran.

2. Department of Cellular and Molecular Nutrition, Faculty of Nutrition, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, I.R.Iran.

J Babol Univ Med Sci; 17(4); Apr 2015; PP: 51-60

Received: Sep 11th 2014, Revised: Nov 6th 2014, Accepted: Dec 6th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Resveratrol is a natural phytoalexin found in certain plants, such as red grapes. Several studies confirm the beneficial effects of resveratrol on the cardiovascular system. Similar to many other polyphenols, resveratrol initiates the intracellular pathways which are activated under energy constraints. This review aimed to investigate the effects of resveratrol on the cardiovascular health, focusing on the associated cellular and molecular mechanisms.

METHODS: In this study, we searched for English and Persian articles in PubMed and SID databases using keywords such as resveratrol, nitric oxide (NO), endothelial, cardiovascular diseases, oxidative stress, vascular inflammation, cardiac protection and polyphenol. Related articles were mostly published during 2002-2013.

FINDINGS: The initial survey of 72 collected articles indicated that resveratrol is able to neutralize oxidative species and activate Nrf2 while minimizing antioxidant damage. In addition, this compound enhances vascular function through increasing the production and bioavailability of NO in blood vessels via the stimulation of estrogen receptors. On the other hand, resveratrol, similar to calorie restriction, activates SIRT1 which is an NAD-dependent deacetylase. In addition, resveratrol exerts anti-inflammatory effects on blood vessels through NF-κB and inhibits platelet aggregation using NO. Resveratrol also provides cardiac protection against reperfusion injuries and is able to slow down the process of aortic and cardiac hypertrophy resulting in hypotension.

CONCLUSION: Resveratrol affects endothelial function, oxidative stress, vascular inflammation, platelet aggregation, hypertension, atherosclerosis and cardiac hypertrophy through a variety of mechanisms.

KEY WORDS: *Resveratrol, Nitric Oxide, Endothelial, Cardiovascular Diseases, Oxidative Stress, Vascular Inflammation, Cardiac Protection, Polyphenol.*

Please cite this article as follows:

Hashemian M, Zand H. The Cellular and Molecular Mechanisms involved in the Effects of Resveratrol on Cardiovascular Diseases. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(4):51-60.

***Corresponding Author: Hamid Zand (PhD)**

Address: Faculty of Food and Nutrition Research Institute, Farahzadi Boulevard, Shahrak Qods, Tehran, I.R.Iran.

Phone: +98 21 22357484

Email: hamidzand@gmail.com

References

- 1.Li H, Xia N, Forstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide*. 2012;26(2):102-10.
- 2.Shakibaei M, Harikumar KB, Aggarwal BB. Resveratrol addiction: to die or not to die. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(1):115-28.
- 3.Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Jun;5(6):493-506.
- 4.Petrovski G, Gurusamy N, Das DK. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jan;1215:2.2-33.
- 5.Hashemian M, Shabestari M, Jabbari F, Azizi H. The role of glucose-insulin-potassium therapy in the treatment of acute myocardial infarction: A review article. *J Sabzevar Univ Med Sci*. 2012;19(3):206-16.[In Persian]
- 6.Bradamante S, Barengi L, Villa A. Cardiovascular protective effects of resveratrol. *Cardiovasc Drug Rev*. 2004;22(3):169-88.
- 7.Kovacic P, Somanathan R. Multifaceted approach to resveratrol bioactivity: Focus on antioxidant action, cell signaling and safety. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(2):86-100.
- 8.Cao Z, Li Y. Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzymes by resveratrol in cardiomyocytes: protection against oxidative and electrophilic injury. *Eur J Pharmacol*. 2004;489(1-2):39-48.
- 9.Goh SS, Woodman OL, Pepe S, Cao AH, Qin C, Ritchie RH. The red wine antioxidant resveratrol prevents cardiomyocyte injury following ischemia-reperfusion via multiple sites and mechanisms. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(1):101-13.
- 10.Movahed A, YU L, Thandapilly SJ, Louis XL, Neticadan T. Resveratrol protects adult cardiomyocytes against oxidative stress mediated cell injury. *Arch Biochem Biophys*. 2012; 527(2):74-80.
- 11.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;60(Suppl 4):111-6.
- 12.Toklu HZ, Sehirli O, Ersahin M, Suleymanoglu S, Yiginer O, Emekli-Alturfan E, et al. Resveratrol improves cardiovascular function and reduces oxidative organ damage in the renal, cardiovascular and cerebral tissues of two-kidney, one-clip hypertensive rats. *J Pharm Pharmacol*. 2010;62(12):1784-93.
- 13.Hwang JT, Kwon DY, Park OJ, Kim MS. Resveratrol protects ROS-induced cell death by activating AMPK in H9c2 cardiac muscle cells. *Genes Nutr*. 2008;2(4):323-6.
- 14.Zang M, Xu S, Maitland-Toolan KA, Zuccollo A, Hou X, Jiang B, et al. Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes*. 2006;55(8):2180-91.
- 15.Imamura G, Bertelli AA, Bertelli A, Otani H, Maulik N, Das DK. Pharmacological preconditioning with resveratrol: an insight with iNOS knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(6):H1996-2003.
- 16.Wallerath T, Deckert G, Ternes T, Anderson H, Li H, Witte K, et al. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2002;106(13):1652-8.
- 17.Klinge CM, Wickramasinghe NS, Ivanova MM, Dougherty SM. Resveratrol stimulates nitric oxide production by increasing estrogen receptor alpha-Src-caveolin-1 interaction and phosphorylation in human umbilical vein endothelial cells. *FASEB J*. 2008 Jul;22(7):2185-97.
- 18.Salimi S, Firoozrai M, Zand H, Nakhaee A, Shafiee SM, Tavilani H, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu 298 Asp polymorphism in patients with coronary artery disease. *Annals of Saudi medicine*. 2010;30(1):30-7.

- 19.Frombaum M, Therond P, Djelidi R, Beaudeau JL, Bonnefont-Rousselot D, Borderie D. Piceatannol is more effective than resveratrol in restoring endothelial cell dimethylarginine dimethylaminohydrolase expression and activity after high-glucose oxidative stress. *Free Radic Res*. 2011;45(3):293-302.
- 20.Penumathsa SV, Koneru S, Samuel SM, Maulik G, Bagchi D, Yet SF, et al. Strategic targets to induce neovascularization by resveratrol in hypercholesterolemic rat myocardium: role of caveolin-1, endothelial nitric oxide synthase, hemeoxygenase-1, and vascular endothelial growth factor. *Free Radic Biol Med*. 2008;45(7):1027-34.
- 21.Xia N, Daiber A, Habermeier A, Closs EI, Thum T, Spanier G, et al. Resveratrol reverses endothelial nitric-oxide synthase uncoupling in apolipoprotein E knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010 Oct;335(1):149-54.
- 22.Carrizzo A¹, Puca A, Damato A, Marino M, Franco E, Pompeo F, et al. Resveratrol improves vascular function in patients with hypertension and dyslipidemia by modulating no metabolism. *Hypertension*. 2013;62(2):359-66.
- 23.Frombaum M, Le Clanche S, Bonnefont-Rousselot D, Borderie D. Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and *NO bioavailability: Potential benefits to cardiovascular diseases. *Biochimie*. 2012;94(2):269-76.
- 24.Lu X¹, Xu H, Sun B, Zhu Z, Zheng D, Li X. Enhanced neuroprotective effects of resveratrol delivered by nanoparticles on hydrogen peroxide-induced oxidative stress in ratcortical cell culture. *Mol Pharm*.2013;10(5);2045-53.
- 25.Li H, Wallerath T, Forstermann U. Physiological mechanisms regulating the expression of endothelial-type NO synthase. *Nitric Oxide*. 2002;7(2):132-47.
- 26.Wong RH, Howe PR, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, BerryNM. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(11):851-6.
- 27.Dolinsky VW, Dyck JR. Calorie restriction and resveratrol incardiovascular health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(11):1477-89.
- 28.Li YG, Zhu W, Tao JP, Xin P, Liu MY, Li JB, Wei M. Resveratrol protects cardiomyocytes from oxidative stress through SIRT1 and mitochondrial biogenesis signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;438(2);270-6.
- 29.Houtkooper RH, Williams RW, Auwerx J. Metabolic networks of longevity. *Cell*. 2010;142(1):9-14.
- 30.Gerhart-Hines Z, Rodgers JT, Bare O, Lerin C, Kim SH, Mostoslavsky R, et al. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1alpha. *EMBO J*. 2007;26(7):1913-23.
- 31.Kao CL, Chen LK, Chang YL, Yung MC, Hsu CC, Chen YC, et al. Resveratrol protects human endotheliumfrom H(2)O(2)-induced oxidative stress and senescence via SirT1 activation. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(9):970-9.
- 32.Salimi S, Naghavi A, Firoozrai M, Zand H, Tavilani H, Nakhaee A, et al. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease. *Pathophysiology*. 2012;19(3):157-62.
- 33.Zhang C, Feng Y, Qu S, Wei X, Zhu H, Luo Q, et al. Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis in mice through SIRT1-mediated deacetylation of p53. *Cardiovasc Res*. 2011;90(3):538-45.
- 34.Ungvari Z, Bagi Z, Feher A, Recchia FA, Sonntag WE, Pearson K, et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factorNrf2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(1):H18-24.
- 35.Gorbunov N, Petrovski G, Gurusamy N, Ray D, Kim do H, Das DK. Regeneration of infarcted myocardium with resveratrol-modified cardiac stem cells. *J Cell Mol Med*. 2012;16(1):174-84.
36. Mirmohammadi F, Derakhshanfar H, Kariman H, Alavi Moghaddam Tehrani M, Hatamabadi HR, Shahrami A, et al. Association between serum magnesium level and cardiac arrhythmia in patients with acute coronary syndrome. *J Babol Univ Med Sci*. 2013;15(3):36-41. [In Persian]
- 37.Hashemian M, Vakili A, Akaberi A. Effect of glucose-insulin-potassium on plasma concentrationsof C-reactive protein in acute ST- elevation myocardial infarction; *J Babol Univ Med Sci*. 2011;13(6):45-51. [In Persian]

38. Palomer X¹, Capdevila-Busquets E, Alvarez-Guardia D, Barroso E, Pallàs M, Camins A, et al. Resveratrol induces nuclear factor-kappaB activity in human cardiac cells. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2507-16.
39. Labinskyy N, Csiszar A, Veress G, Stef G, Pacher P, Oroszi G, et al. Vascular dysfunction in aging: potential effects of resveratrol, an anti-inflammatory phytoestrogen. *Curr Med Chem.* 2006;13(9):989-96.
40. Kundu JK, Shin YK, Kim SH, Surh YJ. Resveratrol inhibits phorbol ester-induced expression of COX-2 and activation of NF-kappaB in mouse skin by blocking IkappaB kinase activity. *Carcinogenesis.* 2006;27(7):1465-74.
41. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J.* 2004;23(12):2369-80.
42. Stef G, Csiszar A, Lerea K, Ungvari Z, Veress G. Resveratrol inhibits aggregation of platelets from high-risk cardiac patients with aspirin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;48(2):1-5.
43. 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.
44. 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.
45. Lin KH, Hsiao G, Shih CM, Chou DS, Sheu JR. Mechanisms of resveratrol-induced platelet apoptosis. *Cardiovasc Res.* 2009;83(3):575-85.
46. Zhang HX, Duan GL, Wang CN, Zhang YQ, Zhu XY, Liu YJ. Protective effect of resveratrol against endotoxemia-induced lung injury involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;27(2):150-5.
47. Hashemian M, Vakili A, Akaberi A. The effect of insulin on infarct tissue size in patients with acute myocardial infarction. *Qom Univ Med Sci J.* 2012;6(3):3-8. [In Persian]
48. Wang P¹, Du B, Yin W, Wang X, Zhu W. Resveratrol attenuates CoCl₂-induced cochlear hair cell damage through upregulation of sirtuin1 and NF-kappaB deacetylation. *PLoS One.* 2013;8(11):e80854.
49. Hung LM, Su MJ, Chen JK. Resveratrol protects myocardial ischemia-reperfusion injury through both NO-dependent and NO-independent mechanisms. *Free Radic Biol Med.* 2004;36(6):774-81.
50. Chen CJ, Yu W, Fu YC, Wang X, Li JL, Wang W. Resveratrol protects cardiomyocytes from hypoxia-induced apoptosis through the SIRT1-FoxO1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;378(3):389-93.
51. Gurusamy N, Lekli I, Mukherjee S, Ray D, Ahsan MK, Gherghiceanu M, et al. Cardioprotection by resveratrol: a novel mechanism via autophagy involving the mTORC2 pathway. *Cardiovasc Res.* 2010 Apr 1;86(1):103-12.
52. Mukhopadhyay P, Mukherjee S, Ahsan K, Bagchi A, Pacher P, Das DK. Restoration of altered microRNA expression in the ischemic heart with resveratrol. *PLoS One.* 2010;5(12):e15705.
53. Mukherjee S, Ray D, Lekli I, Bak I, Tosaki A, Das DK. Effects of Longevinex (modified resveratrol) on cardioprotection and its mechanisms of action. *Can J Physiol Pharmacol.* 2010;88(11):1017-25.
54. Lamont KT, Somers S, Lacerda L, Opie LH, Lecour S. Is red wine a SAFE sip away from cardioprotection? Mechanisms involved in resveratrol- and melatonin-induced cardioprotection. *J Pineal Res.* 2011;50(4):374-80.
55. Dolinsky VW, Chan AY, Robillard Frayne I, Light PE, Des Rosiers C, Dyck JR. Resveratrol prevents the prohypertrophic effects of oxidative stress on LKB1. *Circulation.* 2009;119(12):1643-52.
56. Juric D, Wojciechowski P, Das DK, Netticadan T. Prevention of concentric hypertrophy and diastolic impairment in aortic-banded rats treated with resveratrol. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(5):H2138-43.
57. Miatello R, Vazquez M, Renna N, Cruzado M, Zumino AP, Risler N. Chronic administration of resveratrol prevents biochemical cardiovascular changes in fructose-fed rats. *Am J Hypertens.* 2005;18(6):864-70.
58. Chan AY, Dolinsky VW, Soltys CL, Viollet B, Baksh S, Light PE, et al. Resveratrol inhibits cardiac hypertrophy via AMP-activated protein kinase and Akt. *J Biol Chem.* 2008;283(35):24194-201.

- 59.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.
- 60.Thandapilly SJ, Louis XL, Yang T, Stringer DM, Yu L, Zhang S, et al. Resveratrol prevents norepinephrine induced hypertrophy in adult rat cardiomyocytes, by activating NO-AMPK pathway. *Eur J Pharmacol*. 2011 Oct 1;668(1-2):217-24.
- 61.Khan NQ, Lees DM, Douthwaite JA, Carrier MJ, Corder R. Comparison of red wine extract and polyphenol constituents on endothelin-1 synthesis by cultured endothelial cells. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(Suppl 48):72S-5S.
- 62.Naderali EK, Doyle PJ, Williams G. Resveratrol induces vasorelaxation of mesenteric and uterine arteries from female guinea-pigs. *Clin Sci (Lond)*. 2000;98(5):537-43.
- 63.Min Z, Kang L, Lin L, Jinghua F, Junna S, Baolin L. Resveratrol restores lysophosphatidylcholine-induced loss of endothelium-dependent relaxation in rat aorta tissue coinciding with inhibition of extracellular-signal-regulated protein kinase activation. *Phytother Res*. 2010;24(12):1762-8.
- 64.Klinge CM, Wickramasinghe NS, Ivanova MM, Dougherty SM. Resveratrol stimulates nitric oxide production by increasing estrogen receptor alpha-Src-caveolin-1 interaction and phosphorylation in human umbilical vein endothelial cells. *FASEB J*. 22(7):2185-97
- 65.Csiszar A, Labinskyy N, Pinto JT, Ballabh P, Zhang H, Losonczy G, et al. Resveratrol induces mitochondrial biogenesis in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(1):H13-20.
- 66.Murphy E. Estrogen signaling and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2011;109(6):687-96.
- 67.Ranhotra HS. The estrogen-related receptor alpha: the oldest, yet an energetic orphan with robust biological functions. *J Recept Signal Transduct Res*. 2010;30(4):193-205.
- 68.Buluc M, Ayaz M, Turan B, Demirel-Yilmaz E. Resveratrol-induced depression of the mechanical and electrical activities of the rat heart is reversed by glyburide: evidence for possible K(ATP) channels activation. *Arch Pharm Res*. 2007;30(5):603-7.
- 69.Liew R, Stagg MA, MacLeod KT, Collins P. The red wine polyphenol, resveratrol, exerts acute direct actions on guinea-pig ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol*. 2005;519(1-2):1-8.
- 70.Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health--a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(8):1129-41.