مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هفدهم، شماره ۴، فروردین ۱۳۹۴، صفحه ۶۰-۵۱

مکانیسمهای سلولی مولکولی اثرات رزوراترول در قلب وعروق

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 ۱۳-۲۰۰۲ صورت گرفت. مقالات مرتبط جمع آوری و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۷۲ مقاله که در بررسی اولیه یافت شد، مشخص گردیدکه رزوراترول باعث خنثی کردن گونه‌های فعال اکسیداتیو و فعال ساختن Nrf2 می‌شود و از آسیب اکسیدانی 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 می شود. 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 می کند و از طریق نیتریک اکسید مانع تجمع پلاکتی می شود. رزوراترول قلب را در برابر آسیب ناشی از پرفوزیون مجدد محافظت می‌کند. این پلی فنل روند هیپرتروفی آئورت و قلب را کند می‌کند و باعث کاهش فشارخون می شود.

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 ۳و۴َ و ۵ تری هیدروکسی استیلبن می باشد، یک پلی‌فنل 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 اشعه‌ی 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 می تواند از آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان خون در قلب جلوگیری کند و باعث بهبود عملکرد عروق می شود. 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 دنیاست (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 درکلینیک 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: ۲۲۳۵۷۴۸۴-۰۲۱
E-mail: hamidzand@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.4.7.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.4.51]

متابولیسم و مکانیسم‌های سلولی مولکولی ماده مورد بررسی است. لذا برای اطلاع از آخرین یافته‌های مرتبط با اثرات رزوراترول بـر اخـتلالات قلبـی عروقـی، ایـن مطالعه مروری با تأکید بر مکانیسم‌های سلولی مولکولی رزوراترول صورت گرفت.

مواد و روشها

جست و جوی الکترونیکی مقالات انگلیسی و فارسـی در پایگـاه اطلاعـاتی PubMed و SID با استفاده از کلیـد واژه‌هـای رزوراتـرول، اکسـید نیتریـک، اندوتلیال، بیماری قلبی عروقی، استرس اکسیداتیو، التهاب عروقی، محـافظ قلـب، پلی فنل در محدوده زمانی ۱۳-۲۰۰۲ صورت گرفت. برای بالا بردن حساسیت در جست‌وجو از کلید واژه‌های عمومی و منطبق بر Mesh و معـادل انگلیسـی آنهـا استفاده گردید. در ابتدا لیستی از عناوین و چکیده مقالات موجـود در پایگـاه‌هـای مورد بررسی تهیه شد و خلاصه مقالات از نظر ارتباط موضوعی مورد بررسی قـرار گرفت و سپس مطالعاتی که مکانیسمهای سلولی مولکولی و اثرات قلبـی عروقـی رزوراترول را مورد بررسی و بحث قرار داده بودنـد، مطالعـه شـدند. مطالعـات غیـر انگلیسی و مطالعاتی که غیر مرتبط با سؤال پژوهش بودنـد یـا تـورش داشـتند از مطالعه خارج شدند. کنترل معیارهـای ورود و خـروج کلیـه مقـالات توسـط یـک پژوهشگر انجام شد. برای استخراج اطلاعات فرم خلاصه‌نویسی طراحی شد، کـه مشتمل بر اطلاعات مربوط به موضوع، عنوان، نام مجلـه و نویسـنده و همچنـین اطلاعات مربوط به مکانیسم رزوراتورل و پیامد قلبی عروقی بود.

یافته ها

واژه "رزوراترول" در عنوان، خلاصه مقاله و واژه های کلیدی ۳۰۸۷ مقالـه در پایگاه اطلاعاتی Pubmed یافت شد. با محدود کـردن مقـالات بـه مقـالات مرتبط با بیماریهای قلبی عروقی ۷۷۲ مقالـه یافـت شـد و بـا محـدود کـردن بـه مکانیسم سلولی مولکولی ۷۲ مقاله باقی مانـد کـه وارد مطالعـه شـدند. در پایگـاه اطلاعاتی SID تنها یک مطالعه در مورد رزوراترول وجود داشت که اثرات آنرا بر پارکینسـون بررسـی کـرده بـود. نتیجـه مطالعـات نشـان داد کـه رزوراتـرول بـا مکانیسمهای مختلفی بر عملکرد اندوتلیال، اسـترس اکسـیداتیو، التهـاب عروقـی، 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 اسـت تـا اینکـه خـودش مسـتقیما باعـث جمع‌آوری گونـه هـای فعـال اکسـیژن یـا reactive oxygen species (ROS) گردد (۶). رزوراترول باعث خنثی کردن گونه‌های فعال اکسیداتیو ROS از قبیل پراکسیدهیدروژن، سوپراکسید و رادیکال هیدروکسیل می‌شود و از آسـیب اکسیدانی جلوگیری می‌کند (۷). رزوراترول فعالیت سوپراکسید دیس موتاز (هر سه نوع ایزوفرم) را در سلولهای اندوتلیال و فعالیت کاتالاز و گلوتـاتیون پراکسـیداز را درآئورت و سلول‌های عضله صاف قلبی افزایش می‌دهد (۸) و سلول میوکارد را در برابر آسیب ایسکمی-پرفوزیون مجـدد و اسـترس اکسـیداتیو محافظـت مـی‌کنـد (۱۰و۹). رزوراترول علاوه بر خنثـی سـازی ROS باعـث کـاهش تولیـد آن نیـز می شود. NADPH اکسیداز (NOX)، مهمترین آنزیم تولید کننـده ROS در سیستم قلبی عروقی است. رزوراترول باعث کاهش بیان NOX مـی‌شـود (۱۱). همچنین فعالیت NOX را نیز کاهش مـی دهـد (۱). در مطالعـه ای بـا مسـدود کردن عروق یکی از کلیه‌های موش و ایجاد پرفشاری خون در حیوان، رزوراتـرول با افزایش آنتی‌اکسیدان‌های اندوژن و مهار پراکسیداسـیون لیپیـد عملکـرد قلبـی عروقی را بهبود بخشید و آسـیب اکسـیداتیو ناشـی از هیپرتانسـیون را در همـه‌ی سلول‌ها از جمله سلول قلبی کاهش داد (۱۲). رزوراتـرول مـرگ سـلولی ناشـی از ROS را بـا فعـال کـردن کینـاز فعـال کننـده AMP یـا adenosine monophosphate kinase(AMPK)، در سـلول‌هـای قلبـی H9c2 کاهش می‌دهد (۱۳). فعال شدن AMPK ذخایر انرژی سلولی را حفظ می‌کند و باعث فعال شدن مسیرهای کاتابولیـک تولیـد کننـده آدنـوزین تـری فسـفات یـا adenosine Triphosphate(ATP)می‌شود کـه اساسـاً توسـط افـزایش متابولیسم اکسیداتیو و ساختن میتوکندری انجام مـی‌شـود. بـه عـلاوه AMPK باعث فعال شـدن SIRT1 (histone/protein deacetylase sirtuin 1) بـا افـزایش سـطح سـلولی نیکـوتین آمیـدآدنین دی نوکلئوتیـد یـا (NAD) nicotinamide adenine dinucleotide مـی‌شـود. رزوراتـرول باعـث فسفریلاسیون AMPK و فعال شدن آن شده و متعاقباً استیل کو آکربوکسـیلاز را فسفریله می‌کند و باعث کاهش بیوسنتز لیپید و افزایش اکسیداسیون اسید چرب می‌شود (۱۴).

نیتریک اکسید: رزوراترول باعث بیـان iNos(inducible NO synthase) می‌شود (۱۵). همچنین رزوراترول فعالیت No(nitric oxide) را در اندوتلیال از طریق چندین مکانیسم از جملـه: بـا تحریـک رونویسـی ژن و افـزایش پایـداری mRNAeNos(endothelial NO synthase) (۱۶)، بـا فسفریلاسـیون (۱۷) و بـا داستیلاسـیون eNos در قسـمت متصـل بـه کـالمودولین از طریـق SIRT1 باعـث افـزایش فعالیـت اکسـید نیتریـک مـی شـود (۱۸)، بـا کـاهش مهارکننده های داخل سلولیeNos (۱۹) و نیز با کاهش سطح کـاوئولین ۱ و در نتیجه کاهش اثرات آن بر eNos (۲۰)، با افزایش تترا هیدرو بیوپترین (BH4) و در نتیجه کاهش مزدوج نشدن eNos(۲۲و۲۱)، با مهـار غیـر فعـال شـدن No توسط سوپر اکسید و بـا افـزایش فعالیـت endothelial NO synthase از طریـق پـروتئین کینـاز فعـال کننـده 5' adenosine monophosphate افزایش می دهد (۲۲). همچنین رزوراترول با تاثیر بر سطح آرژینین داخل سـلولی (۲۳) و با تاثیر بر تولید مهار کننده های داخلیeNos از قبیـل آسـیمتریک دی متیل آرژینین (ADMA) زیست فراهمی No را در عـروق افـزایش مـی دهـد (۲۴). بدین ترتیب رزوراترول با افزایش تولید NO و افزایش زیست فراهمـی آن در عروق، از طریق اثرات ضد فشارخون، ضد تجمع پلاکتی و ضد آتروسکلروز آن (جلـوگیری از چسـبیدن لکوسـیتها، جلـوگیری از اکسیداسـیون low-LDL) density lipoprotein) و مهار پرولیفراسیون سـلولهای عضلـه صـاف جـدار عروق) باعث بهبود عملکرد عروقی می شود (۲۵). بنابراین بهبود عملکرد عروقـی در اثر رزوراترول می‌تواند مربوط به افزایش تولید No و کاهش ROS باشـد. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی، تجویز حاد رزوراترول (۲۷۰،۹۰،۳۰ میلی‌گرم) باعـث گشاد شدن شریان بازویی در بیماران مبتلا به فشـارخون متوسـط درمـان نشـده، گردیده است (۲۶).

سیرتوئین‌هـا: همـانطور کـه گفتـه شـد، فعالیـت‌هـای بیولوژیـک رزوراتـرول بـا مکانیسم‌های مولکولی متفاوتی صورت می‌گیرد: رزوراترول مانند سایر پلی‌فنل‌هـا

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.4.7.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.4.51]

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) می شود و AMPK با افزایش بیان آنزیمهای تولیدکننده NAD و همچنین تغییر منبع سوخت از کربوهیدرات به چربی باعث می شود NAD بیشتری در دسترس SIRT1 قرار بگیرد (۲۹) و در نهایت باعث فعال شدن SIRT1 می شود. 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-activated receptor-γ) و PGC-1α (proliferator-activated receptor-coactivator-1a;) 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 Fox O1، 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 (۳۲و۳۱).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-related factor2(Nrf2) 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 پیش اگهی دارد. لذا متخصصین قلب و عروق می کوشند تا با استفاده از ترکیبات مختلف پس از سکته قلبی، شاخص های التهابی را کاهش دهند (۳۷و۳۶). رزوراترول اثرات ضد التهابی خود را در عروق از طریق NF-κB(nuclear factor-KappaB) اعمال می‌کند (۳۸). رزوراترول با کاهش تولید H_2O_2 (۳۹)، مهار IκB کیناز، مهار فسفریلاسیون p65 (۴۰) و با داستیله کردن p65 (۴۱)، باعث مهار NF-κB می شود.

تجمع پلاکتی: سالهاست که ترکیبات ضد تجمع پلاکتی برای پیشگیری از انفارکتوس میوکارد مورد استفاده قرار می گیرد. 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 می شود: باعث تولیدنیتریک اکسید می شود 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 می شود (۴۲). همچنین مستقیما باعث افزایش تولید cGMP(۴۳) و با مهار غیر قابل برگشت وغیر رقابتی سیکلواکسژناز یک،مانع سنتز ترومبوکسان می شود (۴۴). در غلظت بالا باعث آپوپتوز در پلاکتها و در غلظت پایین فعالسازی پلاکتها با واسطه کلاژن را مهار می کند(۴۶و۴۵).

مقاوم سازی در برابر ایسکمی(Preconditioning): مکانیسم‌های دیگری که رزوراترول در آن‌ها دخیل است اتوفاژی 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 می گیرد، در برابر ایسکمی بعدی مقاوم می شود. پس از انفارکتوس حاد میوکارد، برقراری مجدد جریان خون به وسیله داروهای ترومبولیتیک و یا coronary intervention(PCI) Primary percutaneus 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 (۴۸و۴۷). 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 برمقاوم سازی از طریق مکانیسمهای مختلفی اعمال می کند: به عنوان مثال، در دوزهای پایین باعث محافظت از قلب به عنوان عامل ضدآپوپتوز 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 اتوفاژی می شود(۵۱و۱۵) و از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش رگ سازی مجدد، ترمیم میوکارد ایسکمیک را بهبود می بخشد. رزوراترول، باعث اعاده کردن miRNA هایی می شود که در جریان ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون بیان می شوند (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 اتوفاژی مرتبط هستند. در مجموع Longevinex باعث فسفریلاسیون و انتقال هسته‌ای FoxO1 ، Fox O3a و FoxO4 می‌شود و نشان دهنده درگیری FoxO ها در اتوفاژی 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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.4.7.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.4.51]

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 TNFα و فعال کننده رونویسی ۳ (STAT3) می‌شود (۵۴).

هیپرتروفی قلب وعروق: برخی مطالعات نشان داده‌اند رزوراترول روند هیپرتروفی آئورت و قلب را کند می‌کند (۵۶و۵۵). به نظر می رسد رزوراترول از طریق کاهش فشارخون، اثرات ضد هیپرتروفی مسیر سیگنالینگ AMPK و مهار مسیر سیگنالینگ Akt (۵۸و۵۷) این اثرات را اعمال می کند. 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 (۶۲و۶۱). رزوراترول مهار لیزوفسفاتیدیل 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 mitogen-activated proteinkinase(MAPK) 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 فعال‌سازی 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 می شود. آنزیم محدودکننده در سنتز BH4، GTP سیکلو هیدرولاز ۱ است. رزوراترول در موش باعث افزایش بیان ژن GTP سیکلوهیدولاز 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 گلیبوراید (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 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 می تواند 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.

جدول۱. مکانیسمهای سلولی مولکولی دخیل در اثرات قلبی عروقی رزوراترول

پیامد قلبی عروقی	اثرات و مکانیسمها	منابع
کاهش استرس اکسیداتیو	افزایش انتی اکسیدانهای داخلی	۶و۸و۱۲
	خنثی کردن ROS	۷
	کاهش بیان NOX (کاهش تولید ROS)	۱۱
	افزایش فعالیت SIRT1	۲۹و۳۱
	فعال ساختن Nrf2	۳۵و۳۴
	کاهش مرگ سلولی ناشی از ROS از طریق فعالسازی AMPK	۱۳
بهبود عملکرد اندوتلیال	افزایش بیان eNOS	۱۵
	افزایش پایداری eNOS mRNA	۱۶
	فسفریلاسیون eNos	۱۷
	تحریک گیرنده استروژنی	۶۲و۶۴و۶۵
	داستیلاسیون eNos در قسمت متصل به کالمودولین از طریق SIRT1	۳۱و۲۹و۱۸
	کاهش مهارکننده های داخل سلولی eNos	۱۹
	کاهش سطح کاوئولین 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
کاهش التهاب عروقی	افزایش فعالیت SIRT1	۳۱و۲۹
	کاهش فعالیت NF-κB	۳۹و۴۰
	ترجمه غیر فعال NF-κB	۴۰
	غیر فعال شدن NF-κB از طریق داستیله شدن p65	۴۱
مهار تجمع پلاکتی	افزایش میزان وفعالیت نیتریک اکسید	۴۳
	مانع سنتز ترومبوکسان	۴۴
	ایجاد آپوپتوز در پلاکتها	۴۵
	مهار فعالسازی پلاکتها با واسطه کلاژن	۴۵
تحریک مقاوم سازی در قلب Preconditioning	عامل ضدآپوپتوز با مسیرهای مختلفی از جمله مسیر SIRT1-FOXO1	۵۰
	القا اتوفاژی	۵۱
	اعاده miRNA هایی که در جریان ایسکمی وبرقراری مجدد جریان خون بیان می شوند	۵۲
کاهش هیپرتروفی کنسانتریک قلب و عروق	کاهش فشارخون	۵۵
	اثرات ضد هیپرتروفی مسیر سیگنالینگ AMPK	۵۶
	مهار مسیر سیگنالینگ Akt	۵۶
کاهش فشارخون	مهار سنتز اندوتلین ۱	۵۹و۶۰
	گشاد شدن عروقی ناشی از نیتریک اکسید	۵۹و۶۰
	مهار لیزوفسفاتیدیل کولین وانقباض عضلانی	۶۱

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.4.7.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.4.51]

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 می شود (۷۰). این مساله نشان می دهد که ممکن است رزوراترول اثرات پرواکسیدانی نیز داشته باشد مخصوصا 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 گونه های فعال اکسیژن می گردد. 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 می شود.

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 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 می شود. رزوراترول با افزایش تولید نیتریک اکسید و cGMP و با مهار غیر قابل برگشت وغیر رقابتی سیکلواکسژناز یک، مانع سنتز ترومبوکسان و اثرات ضد پلاکتی می شود. در غلظت بالا باعث آپوپتوز در پلاکتها و در غلظت پایین فعالسازی پلاکتها با واسطه کلاژن را مهار می کند. 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 آئورت 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 گیرنده های هسته‌ای و هم خارج هسته‌ای استروژن را فعال می‌کند. رزوراترول مسیر سیگنالینگ mitogen-activated proteinkinase(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 اکثرا بر روی سلولهای کشت داده شده صورت گرفته است و نیاز به مطالعات کارازمایی بالینی در این زمینه برای بررسی اثرات آن در انسان، دوز مورد نیاز، زمان و مدت تجویز وجود دارد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.4.7.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.4.51]

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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.4.7.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.4.51]

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, Barenghi 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, Netticadan 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 oftwo-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, AndersonH, 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, DoughertySM. 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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.4.7.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.4.51]

19.Frombaum M, Therond P, Djelidi R, Beaudeux 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 A[1], 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 X[1], 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]

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.4.7.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.4.51]

38.Palomer X[1], 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 P[1], 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 expressionin 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 andAkt. J Biol Chem. 2008;283(35):24194-201.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.4.7.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.4.51]

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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.4.7.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.4.51]