

بررسی اثر محافظتی گالیک اسید بر آریتمی قلبی ناشی از استرس اکسیداتیو در موش بزرگ آزمایشگاهی در معرض ریزگردهای محیطی

مهین دیانت^۱، مریم رادان^{۱*}، محمد بدوی^۱، علی مرد^۱، وحید بیاتی^۲، غلامرضا گودرزی^۳

مقاله پژوهشی

مقدمه: ذرات گرد و غبار (PM) Particulate matter خطر ایجاد اختلالات قلبی را افزایش می‌دهد. گالیک اسید (GA) با ویژگی آنتی‌اکسیدانی قوی نقش موثری در کاهش عوارض ناشی از بیماری‌های مختلف نشان داده است. هدف این مطالعه بررسی اثر محافظتی گالیک اسید در جلوگیری از ایجاد آریتمی‌های قلبی ناشی از قرارگیری در معرض ریزگردهای محیطی می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه ۴۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی در ۴ گروه شامل: کنترل، ریزگرد محیطی (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، گالیک اسید (۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و ریزگرد محیطی+گالیک اسید قرار داده شدند. سپس موش‌ها بیهوش شدند، فشار خون توسط کاف دمی اندازه‌گیری شد و لید دو الکتروکاردیوگرام جهت ثبت وقوع آریتمی قلبی بررسی گردید. فاکتورهای استرس اکسیداتیو در نمونه خون همه گروه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS version 16 و آزمون آماری ANOVA آنالیز شد.

نتایج: نتایج نشان‌دهنده وقوع آریتمی قلبی در موش‌های در معرض ریزگرد محیطی نسبت به گروه کنترل می‌باشد. گالیک اسید میزان وقوع آریتمی بطنی (تاکی کاردی) ($P=0/0065$)، فیبریلاسیون ($P=0/0005$) و ضربانات نارس بطنی ($P=0/0041$) در گروه ریزگرد به‌طور معنی‌داری کاهش داد. سطح مالون دی‌آلدئید در گروه ریزگردهای محیطی افزایش معنی‌داری ($P=0/0049$) نشان داد که این افزایش با ایجاد استرس اکسیداتیو سبب کاهش سطح سوپر اکسید دیسموتاز ($P=0/00031$) و کاتالاز ($P=0/0019$) در گروه ریزگرد در مقایسه با گروه کنترل بود. استفاده از گالیک اسید سبب بهبود سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد گالیک اسید به‌عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدان طبیعی در جلوگیری از عوارض قلبی زبان بار ناشی از قرار گرفتن در معرض ریزگردهای محیطی جلوگیری کند.

واژه‌های کلیدی: گالیک اسید، آریتمی قلبی، استرس اکسیداتیو، ریزگرد، موش بزرگ آزمایشگاهی

ارجاع: دیانت مهین، رادان مریم، بدوی محمد، مرد علی، بیاتی وحید، گودرزی غلامرضا. بررسی اثر محافظتی گالیک اسید بر آریتمی قلبی ناشی از استرس اکسیداتیو در موش بزرگ آزمایشگاهی در معرض ریزگردهای محیطی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۰ (۳): ۴۶۷-۸۱.

۱- گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۲- گروه علوم تشریح، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۳- گروه بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۳۶۵۷۴۵۶۳۴، پست الکترونیکی: Radan.maryam@yahoo.com، صندوق پستی: ۳۳۱۹۱۱۸۶۵۱

به هر نوع ریتمی به جز ریتم سینوسی طبیعی قلب گفته می‌شود. اتوماسیته و هدایت غیر طبیعی، مکانیسم‌های اساسی ایجاد آریتمی قلبی محسوب می‌گردند. از جمله علل ایجاد ریتم نامنظم قلب می‌توان به اختلالات متابولیکی و الکترولیتی، بیماری‌های زمینه‌ای قلب، ایسکمی میوکارد و مصرف بعضی از داروها اشاره نمود. آریتمی قلبی با تجزیه و تحلیل امواج الکتروکاردیوگرام تشخیص داده می‌شوند و بر اساس محل تولید ضربان و مکانیسم درگیر کننده سیستم هدایتی نام‌گذاری می‌شوند (۸). داروهای موجود در درمان آریتمی‌ها، به علت اثرات آریتمی‌زای مضاعف، همواره با خطر وخیم‌تر نمودن وضعیت بیمار، همراه هستند (۹). نسبت دوز درمانی به دوز سمی، در اکثر این داروها آن قدر ناچیز است که معمولاً در مقادیر موثر درمانی، بروز عوارض سمی دارو امری شایع است. در بعضی موارد، خطر بروز واکنش‌های نامطلوب کاملاً به مقادیر مصرف شده یا غلظت‌های پلاسمایی بالای دارو بستگی دارد. مواد بیولوژیک با منشا گیاهی، شاخه‌ای از فارماکوتراپی مدرن بیماری‌ها را تشکیل می‌دهند. اکثر گیاهان دارویی اثرات جانبی بسیار اندکی بر روی بیماران بر جای می‌گذارند (۱۰). گالیک اسید (GA) یک ترکیب فنولی است که به‌طور گسترده‌ای در گیاهان و میوه‌هایی از قبیل سماق، انگور، گردو، بلوط و برگ چای وجود دارد (۱۱). گالیک اسید به عنوان یک ترکیب فنولی مهم دارای خواص ضد قارچ، ضد ویروس و ضد میکروبی می‌باشد. همچنین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی ضد دیابت و ضد سرطان است (۱۲). گالیک اسید با خواص آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی که دارد باعث کاهش محتوی کلسیم یونیزه داخل سلولی و نهایتاً کاهش آپوپتوز می‌شود (۱۳). فرم‌های باند شده GA به ویژه اپیگالوکاتچین، گالات و اسیدهای تانیک احتمالاً به عنوان منبع اصلی اسید گالیک در غذاها هستند (۱۴). مشتقات لیپیدی GA از قبیل فارنسیل گالات، کلاسترول گالات و اسید گالیک لوریل امید دارای فعالیت ضد سرطانی هستند. در این میان فارنسیل گالات دارای قویترین اثر و به عنوان موثرترین عامل جهت آپوپتوز سلول‌های سرطانی به شمار می‌رود (۱۵). گالیک اسید و ترکیبات وابسته به آن مانند فلاونوئیدها و

مطالعات اپیدمیولوژیک گذشته نشان می‌دهد قرار گرفتن در برابر ذرات معلق گرد و غبار یا Particulate matter (PM) با مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی مرتبط است (۱). اهواز، مرکز استان خوزستان و از جمله بزرگترین شهرهای جنوب غربی ایران است و در همسایگی عراق، عربستان سعودی و کویت که بزرگ‌ترین منبع ریزگردها در آسیای میانه هستند قرار دارد. یکی از معضلات بزرگ محیطی که افراد ساکن اهواز را دچار اختلالات و بیماری‌های گوناگون می‌کند آلودگی هوا در اثر این ذرات گرد و غبار است (۲). شواهد نشان دهنده رابطه میان میزان آلودگی هوا و میزان مرگ و میر در اثر اختلالات تنفسی و قلبی است. از میان تمام آلاینده‌ها، ذرات قابل استنشاق، PM₁₀ بیشترین نقش را در ایجاد اختلالات پیشرونده دارا می‌باشند (۳). ذرات گرد و غبار توسط قطر آیرودینامیک طبقه بندی می‌شوند و شامل ذرات با قطر کمتر از ۱۰ میکرومتر (ذرات سینه‌ای)، ذرات با قطر کمتر از ۲/۵ میکرومتر (ذرات ریز)، ذرات با قطر کمتر از ۰.۱ میکرومتر (ذرات فوق ریز) و همچنین ذرات بین ۲.۵ تا ۱۰ میکرومتر (ذرات خشن) می‌باشند (۴). بسیاری از ذرات گرد و غبار موجود در هوا قابلیت تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن ROS را دارند و از این طریق سبب ایجاد اثرات مخرب بیولوژیک می‌گردند (۵). رادیکال‌های آزاد اکسیژن مانند سوپراکسید آنیون و رادیکال‌های هیدروکسیل، گونه‌های بسیار ناپایدار با الکترون‌های جفت نشده هستند که قادر به شروع اکسیداسیون می‌باشند. تولید ROS به طور مستقیم وابسته به اکسیداسیون پروتئین‌ها، DNA و لیپید است که ممکن است باعث آسیب مستقیم ارگان‌های بدن گردد (۶). به منظور حفظ تعادل ردوکس، سلول‌ها با تنوعی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مجهز شده‌اند. تولید این آنزیم‌های محافظ سلولی به محض مواجهه به ROS از طریق یک مکانیسم تنظیم شونده در سطح رونویسی القاء می‌شود (۷). استرس اکسیداتیو در پاتولوژی بسیاری از اختلالات قلبی نقش مهمی ایفا می‌کند. آریتمی یا دیس ریتمی

sampler (Tisch Company) که در ارتفاع حدود ۱۰ متری از سطح زمین قرار داده شده بود انجام گردید. نمونه گیریت وسط یک فیلتر میکرو فیبر کوارتز صورت پذیرفت. فیلترها به مدت ۴ ساعت در کوره‌ای با ۱۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. سپس در معرض مخلوطی از اسیدهای کلریدریک، نیتریک و هیدروفلئوریک قرار داده شدند. سرانجام، به آن‌ها اسید نیتریک متراکم شده و آب مقطر اضافه گردید و با استفاده از کاغذ واتمن فیلتر نهائماً در ۱/۰ میلی‌لیتر سالیین به صورت سوسپانسیون تهیه و به مدت بیست دقیقه ترکیب گردید. حیوانات با استفاده از تزریق داخل صفاقی کتامین (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از یافتن مجرای تنفسی از طریق دهان، نای کانول گذاری گردید و از طریق نای، نرمال سالیین (جهت گروه کنترل) و سوسپانسیون گرد و غبار در غلظت های مورد نظر (جهت بررسی اختلال) تزریق گردید. سپس موش‌ها به مدت پنج دقیقه به ونتیلاتور وصل شدند. ۴۸ ساعت پس از در معرض گذاری حیوان جهت دریافت نرمال سالیین یا ریزگردها، موش‌ها مجدداً بیهوش شدند و برای بار دوم در معرض سوسپانسیون تهیه شده قرار گرفتند (۱۷).

روش تجویز گالیک اسید

در این مطالعه گالیک اسید با دوز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت گاواژ به مدت ۱۰ روز پیاپی و روزانه یکبار به موش‌ها داده شد. هم‌چنین تزریق ریزگردها از روز هشتم، دو مرتبه و به فاصله ۴۸ ساعت انجام گردید (۱۷).

اندازه‌گیری فشار خون سیستمیک

در روز آزمایش پس از بیهوشی حیوانات توسط تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین- زایلازین، فشار خون سیستمیک در همه گروه‌ها با استفاده از روش غیر تهاجمی و استفاده از کاف دمی (Tail Cuff) (AD-Instruments, Australia) با قطر تقریباً ۱/۵cm و طول تقریباً ۳cm استفاده شد. در این روش، دم موش را در کاف قرار داده شد و در فواصل زمانی کوتاه (۳ بار) مرتباً فشار افزایش یافته و سپس کاهش یافت و میانگین مقادیر مختلف فشار شریانی به عنوان فشار سیستمیک در نظر گرفته

کوتراستین که در گیاهان زیادی یافت می‌شوند هم به صورت in vivo و هم به صورت in vitro به عنوان مواد دارای خواص ضد اکسیدان، ضد میکروبی و دارای فعالیت جمع‌کننده رادیکال‌های آزاد معرفی شده‌اند (۱۶). با توجه به اثرات مخرب ریزگردهای موجود در هوا بر سلامتی انسان و از آنجا که بسیاری از استان‌های ایران به ویژه استان خوزستان در معرض این ریزگردها می‌باشد، لذا نیاز به تحقیقات بیشتر در این مورد احساس می‌گردد. با توجه به اینکه در استان خوزستان تاکنون تحقیقات پایه‌چندانی در ارتباط با اثرات ریزگردهای موجود در هوا بر ایجاد اختلالات قلبی انجام نشده است و از سوی دیگر عوارض و سمیت بسیار ناچیز گیاهان دارویی در مقایسه با داروهای شیمیایی صناعی و در پیشگیری و درمان بیماری‌ها، این مطالعه به بررسی اثر محافظتی گالیک اسید بر آریتمی‌های قلبی در موش‌هایی که در معرض ریزگردهای محیطی قرار گرفته‌اند پرداخته است.

روش بررسی

در این مطالعه از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد Sprague Dawley (تهیه شده از مرکز تحقیقات، تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز) در محدوده وزنی ۲۰۰-۱۸۰ گرم استفاده شد. روش کار در این مطالعه بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی و هم‌چنین کمیته اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز انجام گردید. موش‌ها به گروه‌های کنترل دریافت‌کننده نرمال سالیین (1ml، داخل تراشه)، گروه دریافت‌کننده نرمال سالیین (1ml، داخل تراشه) + گالیک اسید (۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، گاواژ، ۱۰ روز) (۱۷)، گروه دریافت‌کننده ریزگردهای محیطی (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل تراشه)، گروه دریافت‌کننده ریزگردهای محیطی (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل تراشه) + پیش‌درمانی با گالیک اسید (30mg/kg، گاواژ، ۱۰ روز) تقسیم شدند.

روش تهیه و در معرض گذاری آلودگی هوا

ریزگردها از گرد و غبار موجود در شهر اهواز تهیه گردید. به این منظور نمونه‌گیری توسط دستگاه High volume air

تجزیه و تحلیل آماری

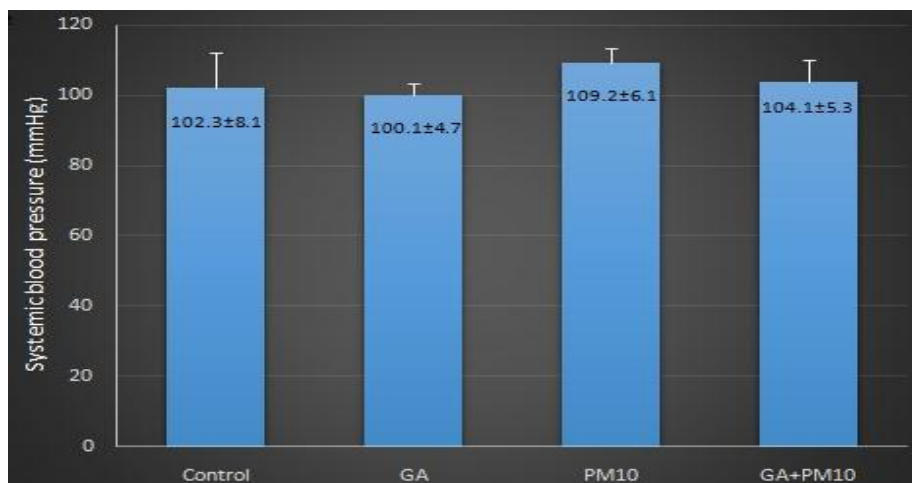
داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS version 16 تحلیل گردیدند و نتایج به صورت $Mean \pm SD$ ارائه شدند و میانگین داده‌های هر گروه با استفاده از آزمون آماری ANOVA و تست تعقیبی Tukey با نتایج حاصل از سایر گروه‌ها مقایسه شد. هم‌چنین تست Fisher's exact test برای ارزیابی و مقایسه داده‌های مربوط به آریتمی مورد استفاده قرار گرفت. در نهایت مقادیر $P \leq 0.05$ به صورت معنی‌دار تلقی گردید.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تایید شده است (کد اخلاق: IR.AJUMS.REC.1395.408)

نتایج

اثر **PM10** و گالیک اسید بر میزان فشار خون سیستولیک مقایسه فشار خون گروه‌های مختلف مورد آزمایش نشان‌دهنده افزایش در گروه دریافت‌کننده ریزگرد در مقایسه با گروه کنترل بود، اگرچه این افزایش معنی‌دار تلقی نگردید ($P=0.07$). هم‌چنین، پیش‌درمانی با گالیک اسید به مدت ۱۰ روز سبب تثبیت فشار خون سیستمیک در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ریزگرد شد (نمودار ۱).



نمودار ۱: اندازه‌گیری فشارخون در گروه‌های مختلف. گروه کنترل (Control)، گالیک اسید (GA)، ریزگرد (PM10) و پیش‌درمانی با گالیک اسید همراه با ریزگرد (GA+PM10). مقادیر به صورت $Mean \pm SD$ گزارش شده است.

شد. شروع اولین پالس بعد از باز شدن کاف نشان دهنده فشار سیستولیک بود. امواج بعد از تقویت و فیلتر شدن با استفاده از نرم‌افزار ۷ chart پاورلب روی رایانه نمایش داده شد و سپس بررسی و مقایسه گردید (۱۸).

بررسی پارامترهای الکتروکاردیوگرام

جهت ارزیابی تغییرات الکتروکاردیوگرام، در روز دهم آزمایش، همه حیوانات توسط مخلوط کتامین و زایلازین بیهوش شدند. پس از اطمینان از بیهوشی، لید II الکتروکاردیوگرام جهت بررسی ضربان قلب و ثبت آریتمی‌های احتمالی ثبت گردید و با استفاده از ابزار Bio Amp و Power lab (ساخت شرکت AD-Instruments) محاسبات صورت گرفت (۱۹).

اندازه‌گیری MDA و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان

(SOD, CAT و GPx)

در تمام گروه‌ها و در پایان دوره آزمایشات، پس از اطمینان از بیهوشی حیوانات، قفسه‌سینه توسط برش طولی باز شد و دیافراگم کنار زده شد و نمونه‌های خونی از قلب جمع‌آوری گشت. سپس نمونه‌ها در g ۱۲۰۰۰ در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردیدند. محلول رویی جهت سنجش شاخص‌های بیوشیمیایی مورد نظر با استفاده از کیت‌های مربوطه و به روش اسپکتروفتومتری (USA, BioTek) انجام شد.

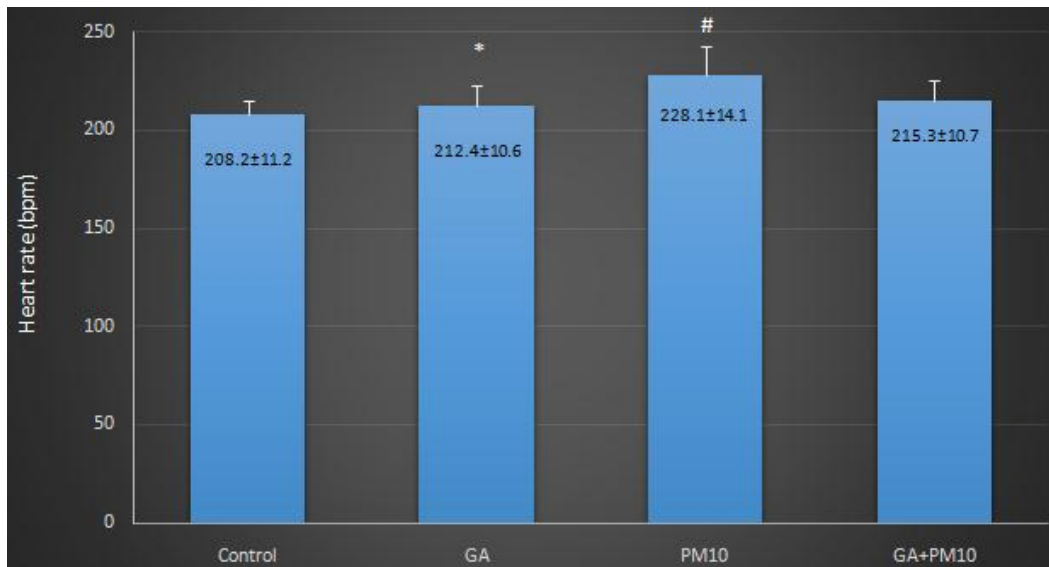
اثر PM10 و گالیک اسید بر ضربانات قلبی و وقوع آریتمی‌های

بطنی

بررسی ضربان قلب در گروه موش‌های دریافت‌کننده ریزگرد افزایش معنی‌داری در ضربان قلب (نمودار ۲) در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ($P=0/023$) آنالیز داده‌ها نشان می‌دهد پیش‌درمانی با گالیک اسید به مدت ۱۰ روز، سبب حفظ ضربان قلب تقریباً در حد نرمال شده است ($P=0/036$). به علاوه، موش‌های دریافت‌کننده ذرات گرد و غبار افزایش معنی‌داری در میزان وقوع آریتمی‌های بطنی در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند ($P=0/0007$). موش‌های در معرض ذرات گرد و غبار که گالیک اسید نیز دریافت کردند، کاهش قابل‌توجهی در میزان وقوع آریتمی‌ها شامل وقوع VT ($P=0/0065$)، VF ($P=0/0005$) و PVC ($P=0/0041$) در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ریزگرد به تنهایی داشتند (نمودار ۳).

اثر PM10 و گالیک اسید بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو

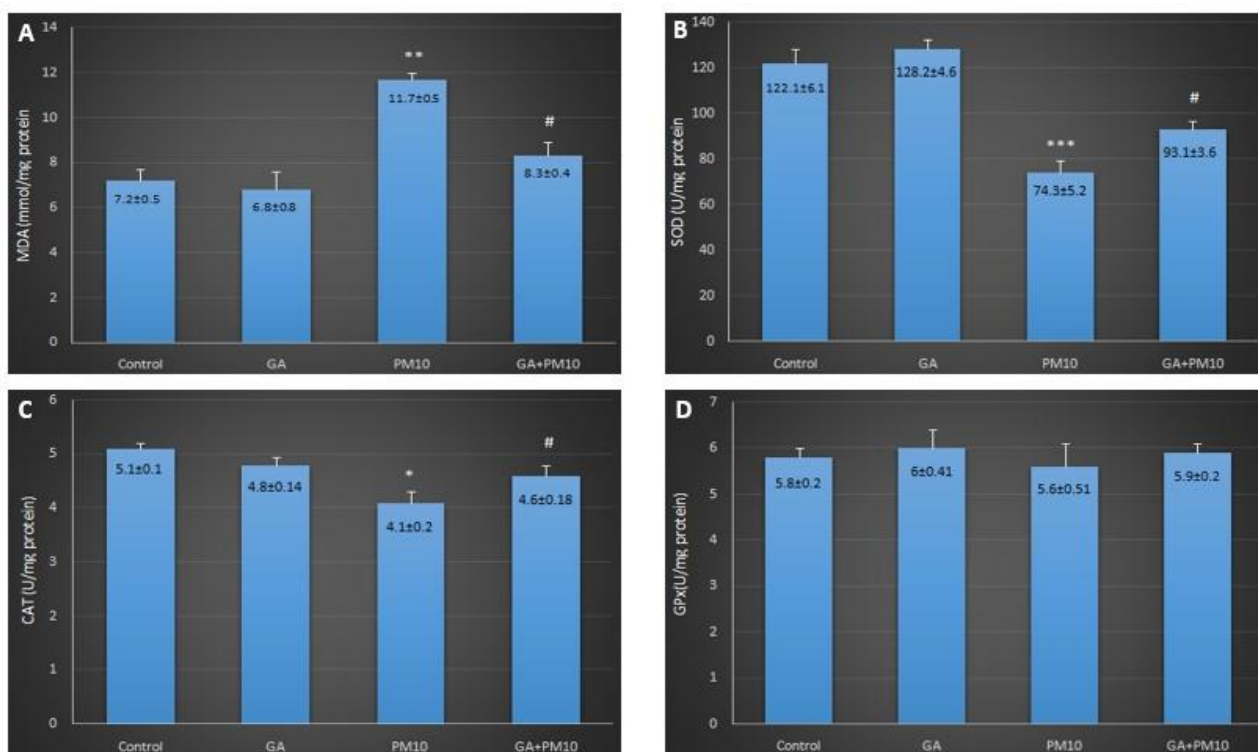
نتایج حاصل از مقایسه گروه‌های مورد مطالعه، افزایش معنی‌داری در مقدار MDA نمونه خونی در گروه دریافت‌کننده ریزگرد در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ($P=0/0049$). همچنین، مقادیر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان شامل SOD ($P=0/00031$) و CAT ($P=0/0019$) در گروه دریافت‌کننده ریزگرد به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش نشان داد. اگرچه میزان فعالیت GPx تغییر معنی‌داری در هیچ یک از گروه‌ها نشان نداد. در گروه دریافت‌کننده گالیک اسید+ریزگرد میزان MDA به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دریافت‌کننده ریزگرد کاهش داشت ($P=0/028$) و سطوح فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در این گروه نسبت به گروه دریافت‌کننده ریزگرد افزایش نشان داد (نمودار ۴).



نمودار ۲. اندازه‌گیری ضربان قلب در گروه‌های مختلف. گروه کنترل (Control)، گالیک اسید (GA)، ریزگرد (PM10) و گالیک اسید همراه با ریزگرد (GA+PM10). مقادیر به صورت Mean±SD گزارش شده است. $P<0.05$ نسبت به گروه کنترل و $P<0.05$ نسبت به گروه دریافت‌کننده PM10 مقایسه شده است.



نمودار ۳: نمونه ثبت شده از الکتروکاردیوگرام، شامل A: ریتم سینوسی، B: ضربان زودرس بطنی (PVC)، C: تاکیکاردی بطنی (VT) و D: فیبریلاسیون بطنی (VF) و میزان وقوع آریتمی‌های مختلف (E) در گروه‌های کنترل (Control)، گالیک اسید (GA)، ریزگرد (PM10) و گالیک اسید همراه با ریزگرد (GA+PM10). $P < 0.001$ نسبت به گروه کنترل و $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ و $P < 0.001$ نسبت به گروه PM10 مقایسه شده است.



نمودار ۴: اندازه گیری فاکتورهای استرس اکسیداتیو شامل پراکسیداسیون لیپیدی (MDA)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوکاتاتیون پراکسیداز (GPx) در گروه‌های کنترل (Control)، گالیک اسید (GA)، ریزگرد (PM10) و گالیک اسید همراه با ریزگرد (GA+PM10). مقادیر به صورت Mean±SD گزارش شده است. $P < 0.01$ و $P < 0.001$ نسبت به گروه کنترل و $P < 0.05$ نسبت به گروه PM10 مقایسه شده است.

بحث

در مطالعه حاضر، اثرات محافظتی گالیک اسید به عنوان یک ماده آنتی‌اکسیدان شناخته شده برای جلوگیری از ایجاد آریتمی‌های قلبی و حفظ سطوح طبیعی فشار خون سیستمیک و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در موش‌های قرار داده شده در معرض ریزگردهای محیطی مورد بررسی قرار داده شد. ساکنین اهواز به علت غلظت بالای ذرات معلق گرد و غبار موجود در هوا در معرض طیف وسیعی از اختلالات سلامت قرار دارند. آلودگی هوا یکی از عمده‌ترین مشکلات زیست محیطی و موثر بر سلامت جامعه انسانی به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه محسوب می‌شود (۲۰). در چندین مطالعه، نشان داده شد که ارتباط قابل توجهی میان افزایش آلودگی هوا و بروز اثرات نامطلوب بر سلامت از جمله فیبریلاسیون و سایر مشکلات قلبی منجر به مرگ و میرهای زودرس وجود دارد (۱). نتایج حاصل از پژوهش کنونی نشان داد قرار گرفتن در معرض PM10 سبب افزایش معنی‌داری در ضربان قلب و فشارخون سیستمیک در مقایسه با گروه کنترل می‌گردد. علاوه بر این، نتایج بررسی داده‌های حاصل از این پژوهش حاکی از وقوع آریتمی‌های قلبی شامل Ventricular fibrillation (VF)، Premature ventricular contraction (PVC) و Ventricular tachycardia (VT) در گروه‌های دریافت کننده ریزگردهای محیطی بود. این نتایج نشان می‌دهد قرار گرفتن در معرض ریزگردهای محیطی می‌تواند سبب ابتلا به آریتمی قلبی و فشارخون گردد. از سوی دیگر استفاده از گالیک‌اسید سبب حفظ سطح نرمال فشار خون و کاهش میزان وقوع آریتمی‌های قلبی در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ریزگرد به تنهایی شد. در این راستا و منطبق با نتایج حاصل از مطالعه کنونی، مطالعه‌ی Zanobetti و همکاران بر انسان‌ها نشان داد که قرار گرفتن در معرض ریزگردهای محیطی به‌صورت کوتاه‌مدت باعث تنگی عروق شریانی و افزایش فشارخون سیستمیک می‌گردد (۲۱). از طرف دیگر Meng and Lu در سال ۲۰۰۷ در چین به این نتیجه رسیدند که ارتباطی بین بروز طوفان‌های گرد و غبار و افزایش فشارخون در مردان وجود دارد (۲۲). هم‌چنین در سال

۲۰۰۳ در پژوهش Gong مشاهده شد با افزایش در مقدار PM2.5، افزایش معنی‌داری در فشارخون سیستمیک در افراد سالم رخ می‌دهد (۲۳). هم‌چنین در مطالعه کنونی، وقوع آریتمی قلبی در موش‌های دریافت‌کننده ریزگرد دیده شد. مطالعه اپیدمیولوژیک Song در سال ۲۰۱۶ ارتباط زمانی بین قرار گرفتن در معرض PM2.5، PM10 و بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میر ناشی از آریتمی را نشان داد (۲۴). Folino و همکارانش گزارش کردند که ارتباط قابل توجهی بین دفعات بروز تاقیکاردی بطنی و فیبریلاسیون بطنی با قرارگیری در معرض PM2.5 وجود دارد (۲۵). بر اساس پژوهش‌های پیشین و نتایج حاصل از این مطالعه، قرار گرفتن در معرض ریزگردها ممکن است سبب آریتمی‌های کشنده و مرگ ناگهانی بطنی گردد. مکانیسم‌های احتمالی متعددی که ممکن است این ارتباط را توضیح دهند وجود دارد. از جمله این مکانیسم‌ها می‌توان به تسریع روند انعقاد خون و ایجاد ترومبوز عروقی، تغییرات حاد در تون سیستم عصبی سمپاتیک، افزایش روند التهاب و تولید فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو اشاره نمود (۲۶). در پژوهش حاضر میزان MDA به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو در نمونه خونی موش‌های دریافت‌کننده ریزگرد افزایش معنی‌داری نشان داد و این افزایش با کاهش سطوح فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی همراستا بود. پژوهش Wilhelm Filho و همکاران در سال ۲۰۱۰، نشان دهنده‌ی ارتباط آلودگی محیط زیست با افزایش استرس اکسیداتیو می‌باشد (۲۷). به علاوه، مطالعه Yang T-H و همکاران در سال ۲۰۱۵ بیانگر این موضوع بود که PM10 سبب ایجاد استرس اکسیداتیو و افزایش مارکرهای التهابی در افراد در معرض می‌گردد (۲۸). بررسی‌های Emily Cozzi و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان داد که PM10 سطح استرس اکسیداتیو را بالا برده و هم‌چنین سبب افزایش تراکم نوتروفیل‌ها در میوکارد می‌گردد (۲۹). استرس اکسیداتیو از عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و فعالیت بالقوه سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی منتج می‌شود و منجر به آسیب لیپیدها، پروتئین‌ها و ماکرومولکول‌ها مانند RNA و DNA می‌گردد

در اثر قرارگیری در برابر ریزگردهای محیطی کاملاً شناخته شده نیست، اما به نظر می‌رسد یکی از مکانیسم‌های محافظتی گالیک اسید، بهبود وضعیت استرس اکسیداتیو از طریق تعدیل ژن‌های مسئول سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. در این مطالعه نشان داده شد PM10 اثرات زیان‌باری بر پارامترهای قلبی مانند افزایش در ضربان قلب و افزایش ریسک ابتلا به آریتمی‌های قلبی دارد. شواهد مطالعه حاضر نشان می‌دهد PM10 سبب افزایش ایجاد استرس اکسیداتیو می‌گردد و گالیک اسید از طریق ویژگی‌های قابل توجه آنتی‌اکسیدانی، نقش محافظتی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از ریزگردهای محیطی بر قلب دارد.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر، قرار گرفتن در معرض ریزگردهای محیطی از طریق استرس اکسیداتیو سبب ایجاد اختلال در عملکرد الکتریکی قلب و بروز آریتمی‌های قلبی می‌گردد. استفاده از گالیک اسید به عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی، با بهبود سطوح عملکردی سیستم دفاع آنتی‌اکسیدان سبب جلوگیری از بروز اختلال در ریتم طبیعی قلب می‌گردد. مطالعات مولکولی دقیق‌تری برای بررسی مکانیسم محافظتی گالیک اسید در اختلالات قلبی مورد نیاز می‌باشد.

سپاس‌گزاری

مولفین مراتب سپاس خود را از مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز ابراز می‌دارند.

حامی مالی: مطالعه حاضر مستخرج از طرح تحقیقاتی مصوب در مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز (شماره ثبت APRC-9515) می‌باشد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

(۳۰). نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان می‌دهد که احتمالاً رادیکال‌های آزاد ناشی از قرارگیری در معرض ریزگردهای محیطی از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو و کاهش سطح فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی یکی از مکانیسم‌های ایجاد آریتمی‌های قلبی در اثر قرارگیری در معرض PM10 می‌باشد. احتمالاً افزایش سطح رادیکال‌های فعال اکسیژن سبب آسیب به اندامک‌های درون سلولی و آسیب بافت قلب گردیده است. اختلال در عملکرد منظم قلب را در پی داشته است. همچنین، نتایج مطالعه کنونی نشان داد در گروه‌هایی که گالیک اسید را به مدت ۱۰ روز پی‌آپی و به صورت پیش‌درمانی دریافت کرده بودند، بیومارکر پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) کاهش یافت و سطوح عملکردی SOD، CAT به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دریافت‌کننده ریزگرد به تنهایی افزایش یافت. در این گروه سطح فشارخون در حد طبیعی حفظ گردید و میزان وقوع آریتمی‌های قلبی کاهش معنی‌داری نشان داد. نتایج حاصل از پیش‌درمانی با گالیک اسید به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدان اثبات‌کننده نقش محافظتی عوامل آنتی‌اکسیدان طبیعی در دفاع سلولی در برابر آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیومی باشد. در این راستا مطالعه مطالعه Ramezani و همکاران در سال ۲۰۱۹ در موش‌های دیابتی تحت مدل ایسکمی-رپرفیوژن قلبی نشان‌دهنده نقش محافظتی گالیک اسید بر جلوگیری از ایجاد اختلالات الکتروفیزیولوژی و آریتمی‌های قلبی بود (۳۱). همچنین مطالعه Jin و همکاران در ۲۰۱۸ نشان داد گالیک اسید با اثرات ضدالتهابی و ضد استرس اکسیداتیو خود از ایجاد فیبروز قلبی جلوگیری کرده و نقش محافظتی در برابر ایجاد اختلال در فاکتورهای عملکردی قلب و نارسایی قلب در مدل فیبروز قلبی داشته است (۳۲). همچنین در مطالعه دیگری که توسط Jin و همکاران در سال ۲۰۱۷ صورت گرفت، گالیک اسید با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی سبب کاهش فشارخون و جلوگیری از استرس اکسیداتیو و ایجاد هایپرتروفی قلبی در موش‌های مدل پرفشاری خون گردید (۳۳). اگرچه مکانیسم دقیق گالیک اسید در محافظت از آسیب‌های ریتم منظم قلب

References:

- 1-Du Y, Xu X, Chu M, Guo Y, Wang J. *Air Particulate Matter and Cardiovascular Disease: the Epidemiological, Biomedical and Clinical Evidence*. J Thorac Dis 2016; 8(1): E8-E19.
- 2-Goudarzi G, Alavi N, Geravandi S, Yari AR, Aslanpour Alamdari F, Dobaradaran S, et al. *Ambient Particulate Matter Concentration Levels of Ahvaz, Iran, in 2017*. Environ Geochem Health 2019; 41(2): 841-9.
- 3-Lee BJ, Kim B, Lee K. *Air Pollution Exposure and Cardiovascular Disease*. Toxicol Res 2014; 30(2): 71-5.
- 4-Ny MT, Lee BK. *Size distribution of airborne particulate matter and associated metallic elements in an urban area of an industrial city in Korea*. Aerosol Air Qual Res 2011; 11(6), 643-53.
- 5-Aztatzi-Aguilar OG, Valdés-Arzate A, Debray-García Y, Calderón-Aranda ES, Uribe-Ramirez M, Acosta-Saavedra L, et al. *Exposure to Ambient Particulate Matter Induces Oxidative Stress in Lung and Aorta in a Size-and Time-Dependent Manner in Rats*. Toxicological research and application 2018; 2: 1-15.
- 6-Pignatelli P, Menichelli D, Pastori D, Violi F. *Oxidative Stress and Cardiovascular Disease: New Insights*. Kardiol pol 2018; 76(4): 713-22.
- 7-Jain AK, Mehra NK, Swarnakar NK. *Role of Antioxidants for the Treatment of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities*. Curr Pharm Des 2015; 21(30): 4441-55.
- 8-Cheung PH, Pugsley MK, Walker MJ. *Arrhythmia Models in the Rat*. J Pharmacol Toxicol Method 1993; 29(4):179-84.
- 9- Rankin AC. *Adverse Effects of Antiarrhythmic Drugs*. Adverse Drug React Toxicol Rev 1992; 11(3): 173-91.
- 10-Sadri H, Goodarzi MT, Salemi Z, Seifi M. *Antioxidant Effects of Biochanin a in Streptozotocin Induced Diabetic Rats*. Braz Arch Biol Technol 2017; 60: e17160741
- 11-Punithavathi VR, Prince PS, Kumar R, Selvakumari J. *Antihyperglycaemic, Antilipidperoxidative And Antioxidant Effects of Gallic Acid on Streptozotocin Induced Diabetic Wistar Rats*. Eur J Pharmacol 2011; 650(1): 465-71.
- 12-Kahkeshani N, Farzaei F, Fotouhi M, Alavi SS, Bahramsoltani R, Naseri R, et al. *Pharmacological Effects of Gallic Acid in Health and Diseases: A Mechanistic Review*. Iran J Basic Sci 2019; 22(3): 225-37.
- 13-Sohi KK, Mittal N, Hundal MK, Khanduja KL. *Gallic Acid, an Antioxidant, Exhibits Antiapoptotic Potential in Normal Human Lymphocytes: A Bcl-2 Independent Mechanism*. J Nutr Vitaminol (Tokyo) 2003; 49(4): 221-7.
- 14-Dhanani T, Singh R, Kumar S. *Extraction Optimization of Gallic Acid, (+)-Catechin, Procyanidin-B2, (-)-Epicatechin, (-)-Epigallocatechin Gallate, and (-)-Epicatechin Gallate: their Simultaneous Identification and Quantification in Saraca Asoca*. J Food Drug Anal 2017; 25(3): 691-8.
- 15-Sun G, Zhang S, Xie Y, Zhang Z, Zhao W. *Gallic Acid as a Selective Anticancer Agent That Induces Apoptosis in SMMC-7721 Human Hepatocellular Carcinoma Cells*. Oncol Lett 2016; 11(1): 150-8.

- 16-Li ZJ, Liu M, Dawuti G, Dou Q, Ma Y, Liu HG, et al. *Antifungal Activity of Gallic Acid in Vitro And in Vivo*. *Phytother Res* 2017;31(7):1039-45.
- 17-Radan M, Dianat M, Badavi M, Mard SA, Bayati V, Goudarzi G. *In Vivo and in Vitro Evidence for the Involvement of Nrf2-Antioxidant Response Element Signaling Pathway in the Inflammation and Oxidative Stress Induced by Particulate Matter (PM10): The Effective Role of Gallic Acid*. *Free Radic Res* 2019; 53(2): 210-25.
- 18-Tian N, Thrasher KD, Gundy PD, Hughson MD, Manning RD Jr. *Antioxidant Treatment Prevents Renal Damage and Dysfunction and Reduces Arterial Pressure in Salt-Sensitive Hypertension*. *Hypertension* 2005; 45(5):934-9.
- 19-Dianat M, Radan M, Badavi M, Sarkaki A. *The Evaluation of Inotropic Properties and Antidysrhythmic Effect of Vanillic Acid and Exercise on Cacl2-Induced Arrhythmia in Young and Aged Rats*. *Research J Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2014;5(3):1545-55.
- 20-Khaniabadi YO, Sicard P, Takdastan A, Hopke PK, Taiwo AM, Khaniabadi FO, et al. *Mortality and Morbidity Due to Ambient Air Pollution in Iran*. *Clinical Epidemiology and Global Health* 2019; 7(2): 222-7.
- 21-Zanobetti A, Canner MJ, Stone PH, Schwartz J, Sher D, Eagan-Benston E, et al. *Ambient Pollution and Blood Pressure in Cardiac Rehabilitation Patients*. *Circulation* 2004; 110(15): 2184 -9.
- 22-Meng Z, Lu B. *Dust Events as a Risk Factor for Daily Hospitalization for Respiratory Andcardiovascular Diseases in Minqin, China*. *Atmospheric Environment* 2007;41(33):7048–58.
- 23-Gong H Jr, Linn WS, Sioutas C, Terrell SL, Clark KW, Anderson KR, et al. *Controlled Exposures of Healthy and Asthmatic Volunteers to Concentrated Ambient Fine Particles in Los Angeles*. *Inhal Toxicol* 2003; 15(4): 305-25.
- 24-Song X, Liu Y, Hu Y, Zhao X, Tian J, Ding G, et al *Short-Term Exposure to Air Pollution and Cardiac Arrhythmia: a Meta-Analysis and Systematic Review*. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(7):642.
- 25-Folino F, Buja G, Zanotto G, Marras E, Allocca G, Vaccari D, et al. *Association between Air Pollution and Ventricular Arrhythmias in High-Risk Patients (ARIA Study): A Multicenter longitudinal Study*. *Lancet Planet Health* 2017; 1(2): e58–e64.
- 26-Du Y, Xu X, Chu M, Guo Y, Wang J. *Air Particulate Matter and Cardiovascular Disease: the Epidemiological, Biomedical and Clinical Evidence*. *J Thoracic Dis*; 8(1): E8–E19.
- 27-Wilhelm Filho D, Avila S Jr, Possamai FP, Parisotto EB, Moratelli AM, Garlet TR, et al. *Antioxidant Therapy Attenuates Oxidative Stress in the Blood of Subjects Exposed to Occupational Airborne Contamination from Coal Mining Extraction and Incineration of Hospital Residues*. *Ecotoxicology* 2010; 19(7):1193-200.
- 28-Yang TH, Masumi S, Weng SP, Chen HW, Chuang HC, Chuang KJ. *Personal Exposure to Particulate Matter and Inflammation among Patients with Periodontal Disease*. *Sci Total Environ* 2015; 502: 585–9.

- 29-Cozzi E, Hazarika S, Stallings HW 3rd, Cascio WE, Devlin RB, Lust RM, et al. *Ultrafine Particulate Matter Exposure Augments Ischemia-Reperfusion Injury in Mice*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 291(2): H 894-903.
- 30-Wold LE, Simkhovich BZ, Kleinman MT, Nordlie MA, Dow JS, Sioutas C, et al. *In Vivo and in Vitro Models to Test the Hypothesis of Particle-Induced Effects on Cardiac Function and Arrhythmias*. Cardiovasc Toxicol 2006; 6(1): 69-78.
- 31-Ramezani-Aliakbari F, Badavi M, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A. *Protective Effects of Gallic Acid on Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias During Reperfusion in Diabetes*. Iran j basic med sci 2019; 22(5): 515520.
- 32-Jin L, Sun S, Ryu Y, Piao ZH, Liu B, Choi SY, et al. *Gallic Acid Improves Cardiac Dysfunction and Fibrosis in Pressure Overload-Induced Heart Failure*. Sci Rep 2018; 8(1): 9302.
- 33-Jin L, Piao ZH, Sun S, Liu B, Kim GR, Seok YM, et al. *Gallic Acid Reduces Blood Pressure and Attenuates Oxidative Stress and Cardiac Hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats*. Sci Rep 2017; 7(1): 15607.

Evaluation the Protective Role of Gallic Acid on Cardiac Arrhythmias Induced by Oxidative Stress in Rat Exposure to Particulate Matters

Mahin Dianat¹, Maryam Radan¹, Mohammad Badavi¹, Ali Mard¹,
Vahid Bayati², Gholamreza Goudarzi³

Original Article

Introduction: Particulate matter (PM) increases the risk of heart disorders. Gallic acid (GA) with strong antioxidant properties has shown an effective role in reducing the complications of various diseases. The aim of this study was to evaluate the protective effect of Gallic acid in preventing cardiac arrhythmias due to exposure to particulate matter.

Methods: In this study, 40 rats were placed in 4 groups including: control, Particulate matter (5 mg/kg), Gallic acid (30 mg/kg) and particulate matter + Gallic acid. The rats were anesthetized, blood pressure was measured with a tail cuff, and the lead II of electrocardiogram was examined to record the prevalence of cardiac arrhythmias. Oxidative stress factors were evaluated in blood samples of all groups. Data were analyzed by SPSS software version 16 and ANOVA statistical test.

Results: The results showed the occurrence of cardiac arrhythmia in rats exposed to particulate matter compared to the control group. Gallic acid significantly reduced the incidence of ventricular arrhythmias ventricular tachycardia (P=0.006), ventricular fibrillation (P=0.0005) and premature ventricular contraction (P=0.0041) in the particulate matter group. The Malondialdehyde levels in the particulate matter group showed a significant increase (P=0.0049) that this increase caused oxidative stress and reduced the levels of superoxide dismutase (P=0.00031) and catalase (P=0.0019) in the particulate matter group compared to the control group. The Gallic acid administration improved the levels of antioxidant enzymes.

Conclusion: The results of this study show that Gallic acid as a natural antioxidant agent could prevent cardiac complications caused by exposure to particulate matter.

Keywords: Gallic Acid, Cardiac Arrhythmia, Oxidative Stress, Particulate Matter, Rat.

Citation: Dianat M, Radan M, Badavi M, Mard A, Bayati V, Goudarzi GH. **Evaluation the Protective Role of Gallic Acid on Cardiac Arrhythmias Induced by Oxidative Stress in Rat Exposure to Particulate Matters.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2022; 30(3): 4670-81.

¹Department of Physiology, Persian Gulf Physiology Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

²Cellular and Molecular Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

³Department of Environmental Health Engineering, Health Faculty, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

*Corresponding author: Tel:989365745634, email:Radan.maryam@yahoo.com