

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 بدوى^۱، علی مرد^۱، وحید بیاتی^۲، غلامرضا گودرزی^۲

مقاله پژوهشی

مقدمه: ذرات گرد و غبار (PM) Particulate matter خطر ایجاد اختلالات قلبی را افزایش می‌دهد. گالیک اسید (GA) با ویژگی آنتی اکسیدانی 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 میلی گرم/کیلوگرم)، گالیک اسید (۰.۳ میلی گرم/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 ($P=0.0065$))، فیریلاسیون ($P=0.0005$) و ضربانات نارس بطنی ($P=0.0041$) در گروه ریزگرد به طور معنی‌داری کاهش داد. سطح مالون دی آلدئید در گروه ریزگردهای محیطی افزایش معنی‌داری ($P=0.0049$) نشان داد که این افزایش با ایجاد استرس اکسیداتیو سبب کاهش سطح سوپر اکسید دیسموتاز ($P=0.0031$) و کاتالاز ($P=0.0019$) در گروه ریزگرد در مقایسه با گروه کنترل بود. استفاده از گالیک اسید سبب بهبود سطح آنزیم‌های آنتی اکسیدانی گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد گالیک اسید به عنوان یک عامل آنتی اکسیدان طبیعی در جلوگیری از عوارض قلبی زیان 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، بدوى 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: ۸۱-۴۶۷۰.

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)

مقدمه

به هر نوع ریتمی به جز ریتم سینوسی طبیعی قلب گفته می‌شود. اتوماستیه 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 آریتمی‌زا 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 نا مطلوب 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 فنولیاست که به طور 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، کلسترون گالات و اسید گالیک لوریل آمید 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 آبرودینامیک طبقه بندی می‌شوند و شامل ذرات با قطر کمتر از ۰/۱۰ میکرومتر (ذرات سینه‌ای)، ذرات با قطر کمتر از ۰/۰۱ میکرومتر (ذرات ریز)، ذرات با قطر کمتر از ۰/۰۰۱ میکرومتر (ذرات فوق ریز) و همچنین ذرات بین ۰/۰۱ تا ۰/۰۰۱ 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 مجہز شده‌اند. تولید این آنزیم‌های محافظه 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

(Tisch Company) sampler سطح زمین قرار داده شده بود انجام گردید. نمونه گیریت وسط یک فیلتر میکرووفیبر 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 هیدروفلوریک قرار داده شدند. سرانجام، به آن‌ها اسید نیتریک متراکم شده و آب مقطر اضافه گردید و با استفاده از کاغذ واتمن فیلترو نهایتاً در ۰/۱ میلی‌لیتر سالین به صورت سوسپانسیون تهیه و به مدت بیست دقیقه ترکیب گردید. حیوانات با استفاده از تزریق داخل صفاقی کتابمین (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلزین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از یافتن مجرای تنفسی از طریق دهان، نای کانول گذاری گردید و از طریق نای، نرمال سالین (جهت گروه کنترل) و سوسپانسیون گرد و غبار در غلظت‌های 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 سالین 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 گواژه 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 کتابمین- زایلزین، فشار خون سیستمیک در همه گروه‌ها با استفاده از روش غیر تهاجمی و استفاده از کافدمی (AD-Instruments, Australia) (Tail Cuff) 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 سیستولیک در نظر گرفته

گوئرستین 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 پایه چندانی 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 ۲۰۰-۲۰۰ 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 دریافت کننده نرمال سالین (۱ml، داخل تراشه)، گروه دریافت کننده نرمال سالین (۱ml، داخل تراشه) + گالیک اسید (۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، گواژه، ۱۰ روز) (۱۷)، گروه دریافت کننده ریزگردهای محیطی (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل تراشه) (۱۷) و گروه دریافت کننده ریزگردهای محیطی (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل تراشه) + پیش درمانی با گالیک اسید (۳۰mg/kg، گواژه، ۱۰ روز) تقسیم شدند.

روش تهیه و در معرض گذاری آبودگی 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

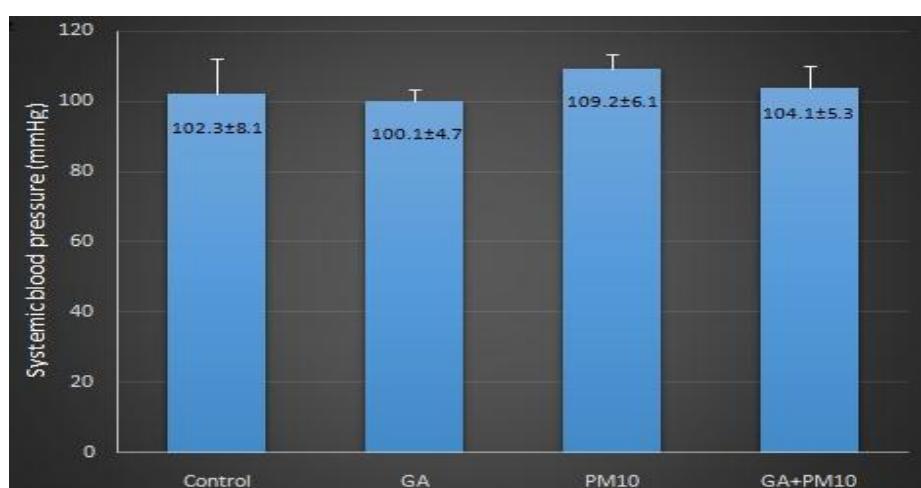
داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS version 16 تحلیل گردیدند و نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SD}$ ارائه شدند و میانگین داده‌های هر گروه با استفاده از آزمون آماری ANOVA و تست تعقیبی Tukey با نتایج حاصل از سایر گروه‌ها مقایسه شد. همچنین تست Fisher's exact test برای ارزیابی و مقایسه داده‌های مربوط 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 ($P=0.07$). همچنان، پیش درمانی با گالیک اسید به مدت ۱۰ روز‌سبتبثیت فشار خون سیستمیک در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ریزگردش (نمودار ۱).



نمودار ۱: اندازه گیری فشارخون در گروه‌های مختلف. گروه کنترل (Control)، گالیک اسید (GA)، ریزگرد (PM10) و پیش درمانی با گالیک اسید همراه با ریزگرد (GA+PM10). مقادیر به صورت $\text{Mean} \pm \text{SD}$ 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 نرم افزار 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 زایلazin 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 Power Bio Amp و lab (ساخت شرکت AD-Instruments) محاسبات صورت گرفت (۱۹).

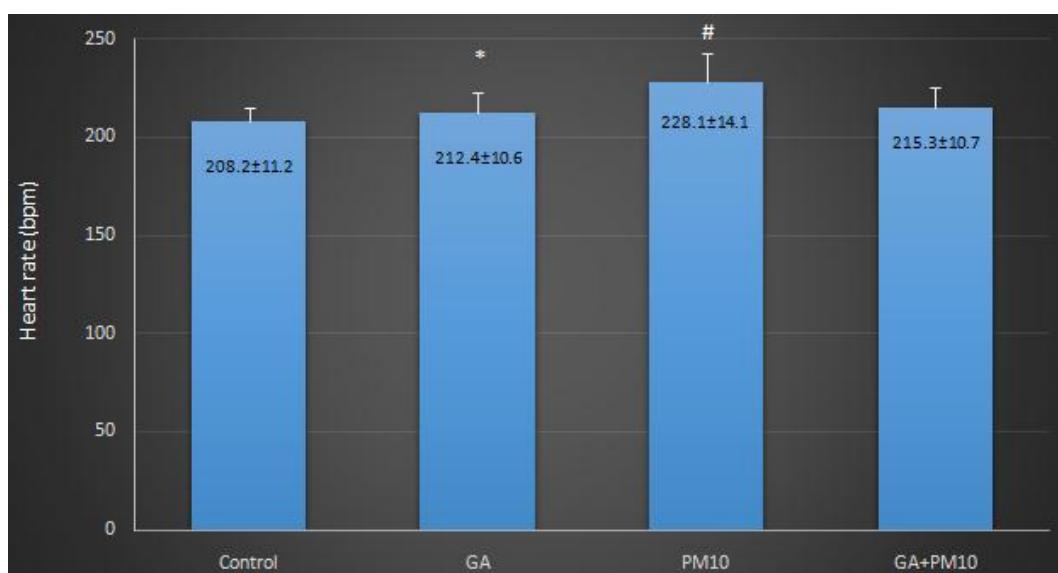
اندازه گیری MDA و فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان (GPx CAT SOD)

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 4°C در دمای ۱۲۰۰۰ گشت. سپس نمونه‌ها در 4°C در دمای ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردیدند. محلول رویی جهت سنجش شاخص‌های بیوشیمیایی مورد نظر با استفاده از کیت‌های مربوطه و به روش اسپکتروفوتومتری (USA BioTek) انجام شد.

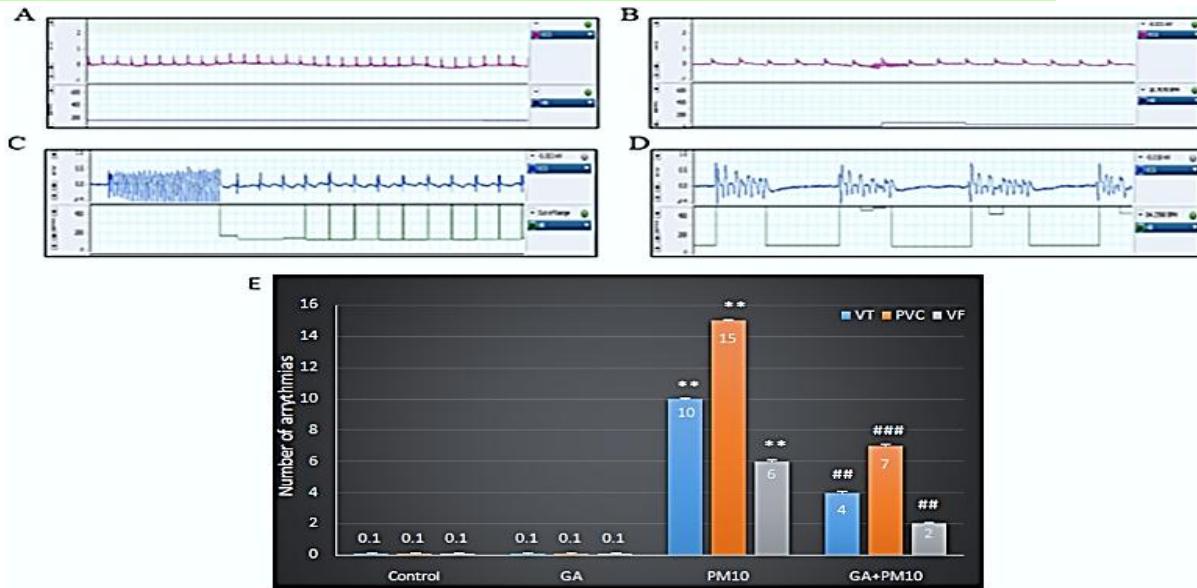
اثر PM10 و گالیک اسید بر ضربانات قلبی و وقوع آریتمی‌های بطنی

اثر PM10 و گالیک اسید بر شاخص‌های استرس اکسیدانتیو
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 ($P=0.0031$) 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).

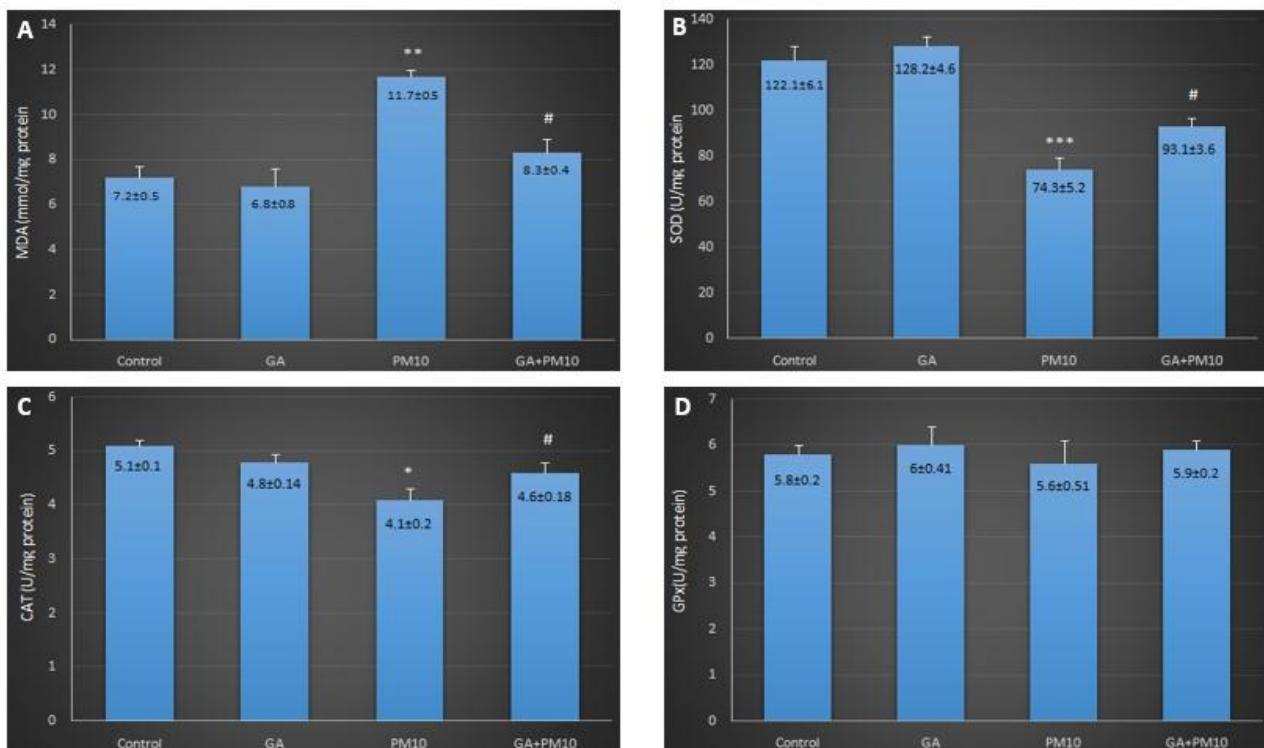
بررسی ضربان قلب در گروه موش‌های دریافت‌کننده ریزگرد
افزایش معنی‌داری در ضربان قلب (نمودار ۲) در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ($P=0.023$) آنالیز داده‌ها نشان می‌دهد پیش درمانی با گالیک اسید به مدت ۱۰ روز، سبب حفظ ضربان قلب تقریباً در حد نرمال شده است ($P=0.036$). به علاوه، موش‌های دریافت‌کننده ذرات گرد 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 ($P=0.0041$), VF ($P=0.0005$), PVC ($P=0.0065$) به تنها‌یی داشتند مقایسه با گروه دریافت‌کننده ریزگرد به تنها‌یی داشتند (نمودار ۳).



نمودار ۲. اندازه گیری 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 از گزارش شده است. $*P<0.05$ نسبت به گروه کنترل و $#P<0.05$ نسبت به گروه 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). نسبت به گروه کنترل و PM10 *** $P<0.001$ ، ** $P<0.01$ ، # $P<0.05$ و ## $P<0.01$ مقایسه شده است.



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

بحث

۲۰۰۳ در پژوهش Gong مشاهده شد با افزایش در مقدار PM2.5، افزایش معنی داری در فشارخون سیستولیک در افراد سالم رخ می دهد (۲۳). همچنین در مطالعه کنونی، موقع آریتمی قلبی در موش های دریافت کننده ریزگرد دیده شد. مطالعه اپیدمیولوژیک Song در سال ۲۰۱۶ ارتباط زمانی بین قرار گرفتن در معرض 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 تاکیکاردی بطنی و فیبریلاسیون بطنی با قرارگیری در معرض PM_{2.5} وجود دارد (۲۵). بر اساس پژوهش های پیشین و نتایج حاصل از این مطالعه، قرار گرفتن در معرض ریزگردها ممکن است سبب آریتمی های کشنده و مرگ ناگهانی بطنی گردد. مکانیسم های احتمالی متعددی که ممکن است این ارتباط را توضیح دهنده وجود دارد. از جمله این مکانیسم ها می توان به تسریع روند انعقاد خون و ایجاد ترموبوز 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 موش های دریافت کننده ریزگرد افزایش معنی داری نشان داد و این افزایش با کاهش سطوح فعالیت آنزیمه های آنتی اکسیدانی هم راستا بود. پژوهش Wilhelm Filho و همکاران در سال ۲۰۱۰، نشان دهنده ای ارتباط آلدگی محیط زیست با افزایش استرس اکسیداتیو می باشد (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 می گردد (۲۸). بررسی های Emily Cozzi و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان داد که PM₁₀ سطح استرس اکسیداتیو را بالا برده و همچنین سبب افزایش تراکم نوتروفیل ها در میوکارد می گردد (۲۹). استرس اکسیداتیو از عدم تعادل بین تولید رادیکال های آزاد و فعالیت بالقوه سیستم های دفاع آنتی اکسیدانی منتج می شود و منجر به آسیب لیپیدها، پروتئین ها و ماکرومولکول ها مانند RNA و DNA می گردد

در مطالعه حاضر، اثرات محافظتی گالیک اسید به عنوان یک ماده آنتی اکسیدان شناخته شده برای جلوگیری از ایجاد آریتمی های قلبی و حفظ سطوح طبیعی فشار خون سیستمیک و شاخص های استرس اکسیداتیو در موش های 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. آلدگی هوا یکی از عمدترین مشکلات زیست محیطی و موثر بر سلامت جامعه انسانی به ویژه در کشورهای در حال توسعه محسوب می شود (۲۰). در چندین مطالعه، نشان داده شد که ارتباط قابل توجهی میان افزایش آلدگی هوا و بروز 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 معنی داری در ضربان قلب و فشارخون سیستمیک در مقایسه با گروه کنترل می گردد. علاوه بر این، نتایج بررسی داده های حاصل از این پژوهش حاکی از موقع آریتمی های قلبی شامل Ventricular fibrillation (VF)، Premature ventricular contraction (PVC) و Ventricular tachycardia (VT) در گروه های دریافت کننده ریزگردهای محیطی بود. این نتایج نشان می دهد قرار گرفتن در معرض ریزگردهای محیطی می تواند سبب ابتلاء به آریتمی قلبی و فشارخون گردد. از سوی دیگر استفاده از گالیک اسید سبب حفظ سطح نرمال فشار خون و کاهش میزان وقوع آریتمی های قلبی در مقایسه با گروه دریافت کننده ریزگرد به تنها بی شد. در این راستا و منطبق با نتایج حاصل از مطالعه کنونی، مطالعه Zanobetti و همکاران بر انسان ها نشان داد که قرار گرفتن در معرض ریزگردهای محیطی به صورت کوتاه مدت باعث تنگی عروق شریانی و افزایش فشارخون سیستمیک می گردد (۲۱). از طرف دیگر Meng and Lu در سال ۲۰۰۷ در چین به این نتیجه رسیدند که ارتباطی بین بروز طوفان های گرد و غبار و افزایش فشارخون در مردان وجود دارد (۲۲). همچنین در سال

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 رژن‌های 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 ابتلاء به آریتمی‌های قلبی دارد. شواهد مطالعه حاضر نشان می‌دهد 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 بدست 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 پیاپی و به صورت پیش درمانی دریافت کرده بودند، بیومارکر پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) کاهش یافت و سطوح عملکردی CAT به طور معنی‌داری نسبت به گروه دریافت کننده ریزگرد به تنها یافته. در این گروه سطح فشار خون در حد طبیعی حفظ گردید و میزان وقوع آریتمی‌های قلبی کاهش معنی‌داری نشان داد. نتایج حاصل از پیش درمانی با گالیک اسید به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدان اثبات کننده 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-ریوفیوژن 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 فیبرروز قلبی جلوگیری کرده و نقش محافظتی در برابر ایجاد اختلال در فاکتورهای عملکردی قلب و نارسایی قلب در مدل فیبرروز 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 فشار خون 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 Alamdar 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, Bahramioltani 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.* JFood 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*. Environ Health Perspect 2010; 118(10):1553-7.
- 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, Alloccca 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 Radan^{†1}, 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