

اثرات مصرف خوراکی اسید گالیک بر تغییرات پروفایل لیپیدی و مارکرهای آسیب قلبی (لاکتات دهیدروژناز و کراتین کیناز قلبی) در موش‌های صحرایی نر سالخورده القاشده با د-گالاکتوز

هانیه گوهری^۱، فرناز فریبا^۲، محمد زارعی^۳، علیرضا کمکی^۴، فاطمه رضوانی علی‌اکبری^{۵*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۲/۱۲/۱۱ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۰۲/۳۰

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: پیری با دیس لیپیدمی، هایپرتروفی قلبی و آسیب‌های قلبی همراه می‌شود. اسید گالیک به‌عنوان یک عامل مؤثر در بهبود اختلالات قلبی عروقی معرفی شده است. در مطالعه حاضر، ما اثرات محافظتی مصرف خوراکی اسید گالیک در برابر دیس لیپیدمی و هایپرتروفی قلبی و مارکرهای آسیب قلبی (لاکتات دهیدروژناز و کراتین کیناز قلبی) را نشان دادیم.

مواد و روش کار: در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر موش نر ویستار به‌طور تصادفی به چهار گروه (در هر گروه هشت سر موش) تقسیم شدند: کنترل، کنترل تحت درمان با اسید گالیک با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ز طریق گاواژ به مدت هشت هفته، موش‌های مسن القاشده توسط د-گالاکتوز ه میزان ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از طریق تزریق داخل صفاقی به مدت هشت هفته بدون درمان، موش‌های مسن القاشده با د-گالاکتوز و تحت درمان با اسید گالیک. پیری در گروه‌های ۳ و ۴ ایجاد شد. هایپرتروفی قلبی، فاکتورهای بیوشیمیایی و پروفایل لیپیدی مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مقایسه بین گروه‌ها از One-Way ANOVA استفاده شد. از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ جهت محاسبه آماری استفاده گردید. $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها: موش‌های مسن القاشده با د-گالاکتوز هایپرتروفی قلبی نسبت به گروه کنترل ($p < 0.01$) را نشان دادند که با دیس لیپیدی و افزایش نشانگرهای آسیب قلبی شامل لاکتات دهیدروژناز (LDH) ($p < 0.001$) و کراتین کیناز قلبی (CK-MB) ($p < 0.05$) همراه بود. درمان با اسید گالیک باعث بهبود هایپرتروفی قلبی ($p < 0.05$)، LDL، CHOL، ($p < 0.001$) LDH و ($p < 0.001$) CK-MB در موش‌های پیر شد.

بحث و نتیجه‌گیری: مطالعه ما نشان داد که اسید گالیک می‌تواند به‌عنوان یک هدف درمانی در مشکلات قلبی همراه با پیری ارائه شود. هرچند مطالعات بیشتری با تعداد نمونه بیشتر مورد نیاز است.

کلیدواژه‌ها: پیری، اسید گالیک، گاواژ، قلب، هایپرتروفی، موش

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و پنجم، شماره دوم، ص ۱۳۵-۱۲۶، اردیبهشت ۱۴۰۳

آدرس مکاتبه: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، تلفن: ۰۹۳۵۰۶۶۹۴۹۴

Email: f.ramezani@umsha.ac.ir

مقدمه

اهمیت است. گونه‌های فعال اکسیژن به لیپیدها، پروتئین‌ها و ژنوم سلولی آسیب می‌رسانند و موجب مهار عملکردشان می‌شود. وجود بیش‌ازحد رادیکال‌های آزاد می‌تواند باعث پیری و مرگ سلولی شود. مطالعات زیادی نشان‌دهنده این مورد است که استرس اکسیداتیو در طول بیماری‌های ناشی از پیری اتفاق می‌افتد (۲). استرس اکسیداتیو در تولید رادیکال‌های آزاد که در فرآیند پیری تجمع می‌یابند نقش دارد. یکی از این ارگان‌ها که تحت تأثیر قرار می‌گیرد

پیری به‌عنوان یک فرآیند پیش‌رونده از دست دادن عملکرد فیزیولوژیک در اثر افزایش سن تعریف می‌شود همچنین به‌عنوان فاکتور خطر اصلی بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر گرفته می‌شود (۱). فهم مکانیسم‌های درگیر در بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط با پیری حائز اهمیت است. استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماری‌ها از جمله فرآیند پیری دارای

^۱ دانشجوی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۲ دانشیار گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۳ دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۴ استاد گروه علوم اعصاب، دانشکده علوم و فناوری پیشرفته در پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۵ استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران (نویسنده مسئول)

اسید گالیک به علت دارا بودن خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی که برای رادیکالهای آزاد هیدروکسیل و سوپراکسید دارد مورد توجه قرار گرفته است. این ماده با آهن کمپلکس پایدار تشکیل داده و آن را شلاته می‌کند (۱۳). مطالعات گذشته نشان داده که اسید گالیک باعث کاهش گلوکز خون در موش‌های چاق و دیابتی می‌شود و به‌عنوان یک عامل ضد دیابتی شده شناخته می‌شود (۱۴، ۱۵). علاوه بر آن از عوارض قلبی عروقی ناشی از دیابت در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین جلوگیری می‌کند (۱۶). مطالعه دیگری نشان داد که اسید گالیک باعث بهبود پارامترهای قلبی، افزایش آنزیم آنتی‌اکسیدان و کاهش استرس اکسیداتیو در قلب ایزوله موش‌های دیابتی شده با آلوکسان می‌شود (۱۷). اخیراً محققین نشان دادند که مصرف اسید گالیک باعث بهبود هموستاز لیپیدی در موش‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین و رژیم پرچرب از طریق بهبود بتا اکسیداسیون می‌شود (۱۸). مطالعات قبلی نشان دادند که درمان با اسید گالیک باعث کاهش وزن بدن، وزن اندام کبد و وزن بافت چربی، بافت‌های صفافی، سطوح سرمی تری گلیسرید، فسفولیپید، کلسترول تام، کلسترول، انسولین و لپتین در موش‌های با رژیم پرچرب شد (۱۹). بنابراین با توجه به این که پیری یکی از ریسک فاکتورهای قلبی و افزایش مرگومیر می‌باشد و همچنین اسید گالیک تأثیرات مفیدی بر عملکرد بافتهای بدن از جمله قلب دارند، لذا هدف این مطالعه بررسی تأثیر اسید گالیک بر تغییرات بیوشیمیایی (لاکتات دهیدروژناز، کراتین کیناز) و پروفایل لیپیدی در مدل سالخوردگی ناشی از د-گالاکتوز در موش‌های آزمایشگاهی بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از د-گالاکتوز، اسید گالیک و سدیم پنتوباریتال از شرکت سیگما آلدریج (آلمان) استفاده شد.

پروتکل تجربی:

در این مطالعه ۳۲ سر رت نر نژاد ویستار با سن دو و نیم ماه و وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات یک هفته پیش از کار به حیوان خانه منتقل شده و دوره ۱۲ - ۱۲ ساعت روشنایی - تاریکی را تجربه کرده و دستیابی به غذا و آب برایشان آزاد بود. این مطالعه توسط کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی همدان (IR.UMSHA.AEC.1402.026) تأیید شد. رت‌ها به‌طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند که در هر گروه ۸ سر موش قرار داده شد.

۱- کنترل

۲- کنترل دریافت کننده اسید گالیک

۳- رت‌های سالخورده القا شده با د-گالاکتوز

قلب است و سلول‌های عضله قلب دچار آسیب می‌شوند. بنابراین، استرس اکسیداتیو نقش مهمی را در طی روند پیری بازی می‌کند و مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو شاید یک روش درمانی امیدوارکننده برای به تأخیر انداختن یا درمان بیماری‌های مرتبط با سن باشد (۳). التهاب ناشی از رادیکال‌های آزاد، اختلال در عملکرد میتوکندری و اختلال کانال‌های یونی باعث ایجاد آسیب اکسیداتیو و پیری در قلب می‌شود (۴). علاوه بر این، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در قلب آسیب‌دیده کاهش یافته که به‌نوعی آسیب اکسیداتیو را بیشتر می‌کند (۵).

مطالعات قبلی نشان دادند که موش‌های پیر القاشده با د-گالاکتوز، سطح کلسیم داخل سلولی بالاتر، زمان برداشت کلسیم طولانی‌تر و بیان پروتئین‌های برداشت‌کننده کلسیم کمتر دارند (۶). مطالعات زیادی نشان داده‌اند که د-گالاکتوز باعث تسریع روند پیری و همچنین افزایش هایپرتروفی، التهاب و هایپرپلازی بافت عضلانی در قلب می‌شوند (۷). از طرفی د-گالاکتوز می‌تواند باعث افزایش استرس اکسیداتیو از طریق افزایش متابولیسم غیرطبیعی مثل اکسیداسیون گالاکتوز در نتیجه افزایش بیش‌از‌حد رادیکال‌های آزاد اکسیژن شود که می‌تواند در هایپرتروفی قلبی نقش داشته باشد. در موش‌های صحرایی، سطح کلسترول پلاسما با افزایش سن افزایش می‌یابد. این افزایش را می‌توان با درمان با هورمون رشد کاهش داد، و فرض بر این بود که این کاهش از طریق تأثیرات بر متابولیسم لیپوپروتئین رخ می‌دهد (۸).

در سال‌های اخیر برای جلوگیری از بیماری‌های قلبی عروقی خوردن میوه‌های تازه، سبزی یا گیاهان غنی از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی توصیه شده است. اثر حفاظتی گیاهان می‌تواند از طریق فلاونوئیدها، آنتوسیانیدها و دیگر ترکیبات فنولیک باشد (۹). فلاونوئید و فنولیک اسیدها از نظر خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی‌تر از ویتامین‌های E و C هستند. ترکیبات فنولیک گیاهان دارای محدوده وسیعی از ویژگی‌های فارماکولوژیک هستند و مطالعه مکانیزم اثر آن‌ها در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است (۱۰). از طرفی درمان‌های معمول بیماری‌های قلبی-عروقی دارای عوارض و سطح بالایی از مشکلات ثانویه هستند. به عبارتی محصولات به‌دست‌آمده از گیاهان دارای تأثیر مشابه ولی دارای عوارض جانبی کمتر نسبت به داروهای معمول هستند. اسید گالیک (۳-۵). تری هیدروکسی بنزوئیک اسید) محصول طبیعی پلی‌فنیل است که یک فنل گیاهی و متابولیت پروپیل گالات است که در برگ‌های چای سبز، دانه انگور، انواع توت، ریشه و ساقه انار، دانه‌های گال، چوب درخت بلوط و رازک به‌وفور یافت می‌شود (۱۱). فعالیت آنتی‌اکسیدانی اسانس و عصاره الکی-آبی اثریجه به دلیل سطح بالای اسید گالیک به اثبات رسیده است (۱۲).

۴- رت‌های سالخورده القا شده با د-گالاکتوز و دریافت کننده اسید گالیک

القای سالخوردگی در رت‌ها:

جهت ایجاد سالخوردگی حیوانات، د-گالاکتوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را یکبار در روز از طریق داخل پری‌تئوئن به مدت هشت هفته دریافت کردند (۲۰). در طی این هشت هفته اسید گالیک ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز به روش گاواژ روزانه دریافت می‌کنند (۲۱). وزن در ابتدا و انتها پروتکل اندازه‌گیری شد. جهت بررسی هایپرتروفی قلبی، بعد از بیهوش کردن حیوان و باز کردن قفسینه سینه، ابتدا قلب از بدن جدا شد و در محلول نرمال سالین شست و شو داده شد و بعد از خشک کردن توسط گاز، توسط ترازو وزن شد و در نهایت نسبت وزن قلب به وزن بدن به صورت درصد به‌عنوان شاخص هایپرتروفی محاسبه شد (۲۲).

بررسی‌های بیوشیمیایی:

انتهای پروتکل، حیوانات در گروه‌های مختلف با استفاده از پنتوباریتال بیهوش شدند (۲۳)، نمونه‌های خون از طریق خون‌گیری از ورید کلیه، جمع‌آوری گردید. نمونه‌ها بلافاصله سانتریفیوژ و سرم آن‌ها جدا شد و اندازه‌گیری مارکرهای آسیب قلبی لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتینین کیناز قلبی (CK-MB) در سرم

توسط کیت شرکت پارس آزمون (ایران) انجام شد. همچنین پروفایل لیپیدی در سرم شامل تری‌گلیسرید (TG)، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم (VLDL)، کلسترول (CHOL)، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و HDL در سرم توسط کیت شرکت پارس آزمون (ایران) مورد اندازه‌گیری قرار گرفت.

روش‌های آماری:

برای مقایسه بین گروه‌ها از One-Way ANOVA استفاده و از تست تعقیبی توکی برای تعیین تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. از نرم‌افزار SPSS جهت محاسبه آماری استفاده گردید. داده‌ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SE}$ محاسبه و $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

وزن بدن و شاخص هایپرتروفی قلبی:

گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز افزایش قابل‌توجهی در نشانگر هایپرتروفی قلب، وزن قلب به وزن بدن (HW/BW) نسبت به گروه کنترل نشان داد و این نسبت در گروه پیر درمان شده با اسید گالیک به‌طور قابل‌توجهی نسبت به گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز کاهش یافت (جدول ۱).

جدول (۱): وزن بدن و شاخص هایپرتروفی قلبی

	CONT	CONT+GA	D-GAL	D-GAL + GA
BW	۳۲۵ ± ۴.۹	۳۶۰ ± ۶.۹###	۳۳۳ ± ۴.۸	۳۲۵.۶ ± ۹.۵
HW	۱ ± ۰.۰۲	۱.۱۶ ± ۰.۰۵#	۱.۱۳ ± ۰.۰۱####	۰.۹۸ ± ۰.۰۱*
HW.BW	۰.۳ ± ۰.۰۲	۰.۳۱ ± ۰.۰۲	۰.۳۴ ± ۰.۰۱###	۰.۳۰ ± ۰.۰۰۹*

یافته‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد در کنترل CONT، موش‌های کنترل تحت درمان با اسید گالیک CONT+GA، موش‌های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش‌های پیر تحت درمان با اسید گالیک D-GAL + GA، تعداد موش = ۸، $p < 0.05$ ، # $p < 0.01$ ، ## $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل $p < 0.05$ * در مقایسه با گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز. وزن قلب HW، وزن بدن BW.

پروفایل لیپیدی:

گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز افزایش قابل‌توجهی در پروفایل لیپیدی شامل تری‌گلیسرید (TG)، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم (VLDL)، کلسترول (CHOL)، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و HDL نسبت به گروه کنترل نشان داد. LDL CHOL در گروه پیر درمان شده با اسید گالیک به‌طور قابل‌توجهی نسبت به گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز بهبود یافت (جدول ۲).

جدول (۲): پروفایل لیپیدی

	CONT	CONT+GA	D-GAL	D-GAL + GA
TG	۲۲ ± ۲	۲۸ ± ۰.۰۱	۳۵ ± ۴.۳###	۳۲ ± ۱.۶
VLDL	۴ ± ۰.۴۱	۵.۶ ± ۰.۰۱	۷ ± ۰.۸۷###	۶.۴ ± ۰.۳۲
CHOL	۴۷ ± ۱.۰۹۲	۵۱ ± ۳	۵۹.۲ ± ۱.۱####	۴۴.۳ ± ۱.۸***

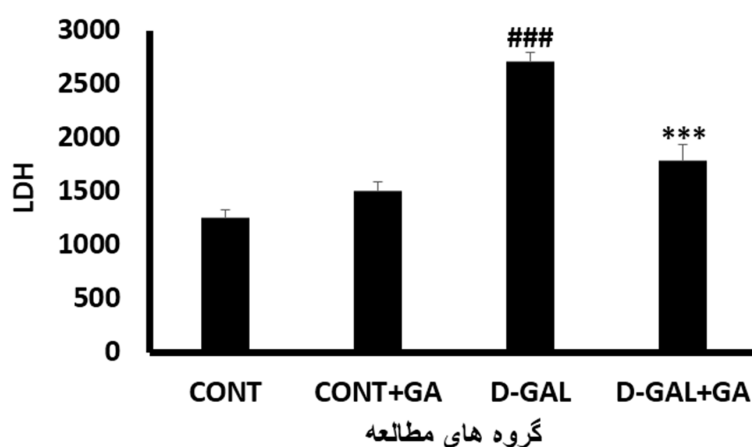
	CONT	CONT+GA	D-GAL	D-GAL + GA
LDL	۱۲ ± ۰.۰۲۷	۱۲.۸ ± ۰.۰۶	۱۶ ± ۰.۶۷ ^{##}	۱۱.۸ ± ۰.۳ ^{***}
HDL	۶ ± ۰.۳	۵ ± ۰.۷	۴.۷۷ ± ۰.۵ ^{##}	۴.۷ ± ۰.۵

یافته‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد در کنترل CONT، موش‌های کنترل تحت درمان با اسید گالیک CONT+ GA، موش‌های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش‌های پیر تحت درمان با اسید گالیک D-GAL + GA، تعداد موش = A. $p < 0.001$ ### ## p < 0.01 در مقایسه با گروه کنترل. $p < 0.001$ در مقایسه با گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز. تری گلیسرید TG، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم VLDL، کلسترول CHOL، لیپوپروتئین با چگالی کم LDL، لیپوپروتئین با چگالی بالا HDL.

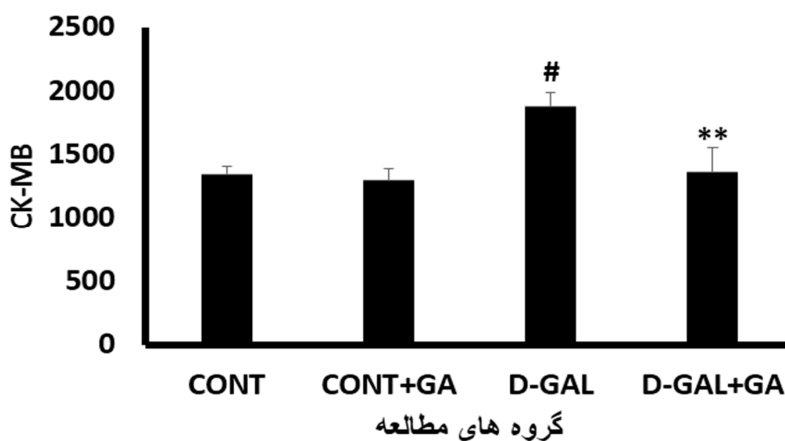
نشانه‌های آسیب قلبی:

آسیب قلبی در گروه پیر درمان شده با اسید گالیک به طور قابل توجهی نسبت به گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز کاهش یافت (شکل ۱ و ۲).

گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز افزایش قابل توجهی در نشانه‌های آسیب قلبی، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین کیناز قلبی (CK-MB) نسبت به گروه کنترل نشان داد و این نشانه‌های



شکل (۱): یافته‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد در کنترل CONT، موش‌های کنترل تحت درمان با اسید گالیک CONT+ GA، موش‌های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش‌های پیر تحت درمان با اسید گالیک D-GAL + GA، تعداد موش = A. $p < 0.001$ ### ## در مقایسه با گروه کنترل. $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل. لاکتات دهیدروژناز LDH.



شکل (۲): یافته‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد در کنترل CONT، موش‌های کنترل تحت درمان با اسید گالیک CONT+ GA، موش‌های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش‌های پیر تحت درمان با اسید گالیک D-GAL + GA، تعداد موش = A. $p < 0.05$ # در مقایسه با گروه کنترل. $p < 0.01$ ** در مقایسه با گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز. کراتین کیناز قلبی CK-MB.

بحث و نتیجه‌گیری

قلب نسبت به روند پیری بسیار حساس است و هایپرتروفی قلبی یکی از ویژگی‌های اصلی پیری قلب است. همچنین نشان داده شده است که پیری باعث افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدانی در بافت قلب می‌شود (۲۴). جالب این است که ما نیز مشاهده کردیم که پیری ناشی از د-گالاکتوز باعث افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن به‌عنوان شاخص هایپرتروفی در موش‌های مسن شد. این داده‌ها نشان می‌دهد که تزریق د-گالاکتوز باعث هایپرتروفی قلبی با واسطه پیری می‌شود. مطالعات قبلی ما هایپرتروفی قلبی را در موش‌های تزریق شده با د-گالاکتوز نشان داده‌اند (۷، ۲۱، ۲۵).

Chang و همکاران به این نتیجه رسیدند که د-گالاکتوز باعث ایجاد هایپرتروفی قلبی و افزایش استرس اکسیداتیو در بافت قلب موش‌های صحرایی می‌شود همچنین نتایج نشان داده است که درمان موش‌ها با د-گالاکتوز منجر به هیپرتروفی پاتولوژیک می‌شود که از تغییر مورفولوژی، افزایش وزن بطن چپ / وزن کل قلب و بیان نشانگرهای مرتبط با هایپرتروفی مشهود است (۲۰).

پیری با ایجاد بیماری‌های مختلفی از جمله بیماری‌های قلبی عروقی و دیس لیپیدی همراه است. دیس لیپیدی با زیرمجموعه‌ای از اختلالات متابولیسم لیپید مشخص می‌شود که شامل افزایش غیرطبیعی سطوح پلازما یا اختلال عملکردی لیپیدها یا لیپوپروتئین‌ها شامل افزایش کلسترول تام، کلسترول LDL و تری گلیسیرید می‌شود. شواهد زیادی وجود دارد مبنی بر اینکه لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و تغییرات آن از طریق القای پیری سلول‌های عروقی، اثرات پیش‌آتروژنیک دارند (۲۶، ۲۷). دیس لیپیدی یک عامل خطر ثابت برای بیماری‌های قلبی عروقی است. سطوح کلسترول تام و LDL پلازما در ارتباط با بیماری‌های قلبی عروقی کشنده در مردان و زنان در سنین مختلف از جمله افراد مسن بسیار مهم است. به‌طور قابل توجهی، سطح کلسترول تام و LDL با افزایش سن افزایش می‌یابد، همانطور که بروز بیماری‌های قلبی عروقی نیز افزایش می‌یابد (۲۸). دیس لیپیدی یکی از عوامل خطری است که منجر به تشکیل پلاک به دلیل کلسترول اضافی می‌شود. پلاک‌هایی که روی رگ‌های دیواره کرونری رسوب می‌کنند جریان خون را کاهش می‌دهند و باعث ایسکمی می‌شوند و در نتیجه به سلول‌های میوکارد آسیب می‌رسانند. پس از آسیب میوسیت، پروتئین‌های سلولی شامل لاکتات دهیدروژناز، و کراتین کیناز قلبی وارد گردش خون می‌شوند (۲۹، ۳۰). مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که میانگین سطح کلسترول تام، LDL و تری گلیسیرید در بیماران هایپرتروفی قلبی به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. در مقابل،

میانگین سطح HDL سرم در بیماران مبتلا به هایپرتروفی قلبی به‌طور قابل توجهی کمتر بود (۳۱). علاوه بر این، HDL که معمولاً به‌عنوان یک لیپوپروتئین ضد پیری در نظر گرفته می‌شود، در غلظت‌های بالا می‌تواند منجر به پیری سلولی شود. این مشاهدات نشان می‌دهد که دیس لیپیدی ممکن است یک عامل کمک کننده کلیدی باشد که پیری سلولی و بیماری قلبی عروقی را به هم مرتبط می‌کند (۳۲). از طرفی نشان داده شده است که کاهش سطح عوامل آنتی‌اکسیدانی و افزایش سطح اکسیدان‌ها رابطه بسیار نزدیکی با اختلال متابولیسمی لیپیدها دارد (۳۳).

گزارش شده است که LDL بیش‌ازحد می‌تواند در لیزوزوم‌ها اکسید شود و منجر به تغییر pH لیزوزومی شود که به نوبه خود باعث پیری سلول‌ها و همچنین افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و ترشح سایتوکاین‌های التهابی می‌شود. مهار اکسیداسیون LDL در لیزوزوم‌ها به‌طور قابل توجهی پیری سلولی را در سلول‌ها کاهش می‌دهد (۲۷). همچنین در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده است که LDL باعث التهاب (۳۴) و سمیت سلولی در سلول‌های اندوتیال عروق کرونر قلب می‌شود و به اختلال عملکرد اندوتلیال و تصلب شرایین کمک می‌کند (۳۵). این فرآیندهای پاتولوژیک همچنین ممکن است منجر به پیری سلولی در قلب شود. به‌طور کلی LDL باعث افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب در سلول‌های قلبی می‌شود و فرآیند پیری و آسیب به سلول‌های قلبی را تسریع می‌کند. استرس اکسیداتیو و التهاب از عوامل اصلی ایجاد کننده هایپرتروفی قلبی هستند (۳۶). اکثر بیماران مبتلا به این دیس لیپیدی دارای هیپرتری گلیسیریدی و افزایش سطح اسیدهای چرب پلازما هستند که در ذرات چربی در قلب جذب و ذخیره می‌شوند. لیپیدهای داخل میوکارد که بیش از ظرفیت ذخیره سازی و اکسیداسیون هستند، می‌توانند ایجاد سمیت ناشی از لیپید کند و باعث ایجاد هایپرتروفی غیر ایسکمیک و غیر وابسته به فشار خون شوند که به آن هایپرتروفی ناشی از سمیت چربی می‌گویند. اگرچه پاتوژن هایپرتروفی قلبی چند عاملی است، دیس لیپیدی و تجمع چربی درون میوکارد ویژگی‌های پاتولوژیک کلیدی هستند که باعث ایجاد سیگنال‌های سلولی و تغییرات پروتئین‌ها و لیپیدها از طریق تولید واسطه‌های متابولیک سمی می‌شوند (۳۷). در مطالعه حاضر، هایپرتروفی قلبی با دیس لیپیدی شامل افزایش LDL و تری گلیسیرید و همچنین کلسترول و از طرفی کاهش HDL در موش‌های پیر القا شده با د-گالاکتوز همراه بود.

استرس اکسیداتیو منجر به آسیب سلولی توسط پراکسیداسیون لیپیدی غشاها می‌شود. غشاهای سلولی و سایر ساختارهای حاوی چربی تحت تأثیر پراکسیداسیون لیپیدی قرار می‌گیرند (۳۸).

اسید گالیک در موش‌های پیر دیده شد. بنابراین، تجویز اسید گالیک می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد درمانی کارآمد برای بهبود هایپر تروفی و آسیب‌های قلبی در نظر گرفته شود. کم بودن تعداد موش در گروه، عدم بررسی عملکرد قلب و عدم انجام کارهای مولکولی جزو موانع و مشکلات تحقیق است. از این رو مطالعات حیوانی و بالینی بیشتر برای تأیید این روش درمانی مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی:

تأمین مالی این مطالعه توسط معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان (شماره ۱۴۰۲۱۱۲۴۱۰۲۴۶) تأمین شد. نویسندگان مایلند از دانشگاه علوم پزشکی همدان برای تأمین مالی تشکر کنند.

حمایت مالی تحقیق:

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان صورت گرفت.

تعارض منافع:

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی:

در اجرای این پژوهش، ملاحظات اخلاقی مطابق با شیوه‌نامه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان در سال ۱۴۰۲ با کد اخلاق IR.UMSHA.AEC.1402.026 در نظر گرفته شده است.

تغییرات در نفوذپذیری و یکپارچگی غشاء به دنبال پراکسیداسیون لیپیدی باعث نشت آنزیم‌های سیتوزولی مانند لاکتات دهیدروژناز و کراتین کیناز قلبی می‌شود که به‌عنوان نشانگرهای آسیب قلبی شناخته می‌شوند (۳۹). در مطالعه حاضر، موش‌های مسن القا شده با د-گالاکتوز افزایش قابل‌توجهی در سطوح لاکتات دهیدروژناز و کراتین کیناز قلبی قلبی در مقایسه با موش‌های کنترل نشان دادند. اگرچه درمان با اسید گالیک باعث کاهش سرمی مارکرهای آسیب قلبی در موش‌ها پیر شد. Chao و همکاران نشان دادند که مصرف اسید گالیک باعث بهبود هموستاز لیپیدی در موش‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین و رژیم پرچرب از طریق بهبود بتا اکسیداسیون می‌شود (۱۸). نشان داده شده است که درمان با اسید گالیک باعث کاهش وزن بدن، وزن اندام کبد و وزن بافت چربی، بافت‌های صفاقی، سطوح سرمی تری‌گلیسرید، فسفولیپید، کلسترول تام، LDL، انسولین و لپتین در موش‌های با رژیم پرچرب شد (۱۹). همچنین مطالعه قبلی ما نشان داد که اسید گالیک باعث بهبود هایپر تروفی قلبی از طریق بهبود مسیر میتوکندری و وضعیت آنتی‌اکسیدانی می‌شود (۲۱). در مجموع اسید گالیک با بهبود پروفایل لیپیدی و وضعیت آنتی‌اکسیدانی باعث بهبود هایپر تروفی قلبی و آسیب‌های قلبی در موش‌های پیر القا شده با د-گالاکتوز می‌شود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اسید گالیک در بهبود هایپر تروفی قلبی ناشی از پیری القا شده با د-گالاکتوز که تا حدی با بهبود پروفایل لیپیدی انجام می‌شود مؤثر است. همچنین کاهش نشانگرهای آسیب قلبی از طریق بهبود پروفایل لیپیدی در درمان با

References:

- Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol* 2012;22(17):R741-R52. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.024>
- Tasatargil A, Kuscu N, Dalaklioglu S, Adiguzel D, Celik-Ozenci C, Ozdem S, et al. Cardioprotective effect of nesfatin-1 against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: role of the Akt/GSK-3 β pathway. *Peptides* 2017;95:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.07.003>
- Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med* 2000;29(3-4):222-30. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00317-8](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00317-8)
- Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta* Bioenerg 2018;1859(9):940-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2018.05.019>
- Klimiuk A, Zalewska A, Sawicki R, Knapp M, Maciejczyk M. Salivary oxidative stress increases with the progression of chronic heart failure. *J Clin Med* 2020;9(3):769. <https://doi.org/10.3390/jcm9030769>
- Sun S-L, Guo L, Ren Y-C, Wang B, Li R-H, Qi Y-S, et al. Anti-apoptosis effect of polysaccharide isolated from the seeds of *Cuscuta chinensis* Lam on cardiomyocytes in aging rats. *Mol Biol Rep* 2014;41:6117-24. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3490-1>
- Shahidi S, Ramezani-Aliakbari K, Komaki A, Salehi I, Hashemi S, Asl SS, et al. Effect of vitamin D on cardiac hypertrophy in D-galactose-induced aging

- model through cardiac mitophagy. *Mol Biol Rep* 2023;50(12):10147-55.
<https://doi.org/10.1007/s11033-023-08875-7>
- 8 .Parini P, Angelin B, Rudling M. Cholesterol and lipoprotein metabolism in aging: reversal of hypercholesterolemia by growth hormone treatment in old rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(4):832-9.
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.19.4.832>
- 9 .Thompson MA, Collins PB. Handbook on gallic acid: Natural occurrences, antioxidant properties and health implications: Nova Publishers; 2013.
- 10 .Prince PSM, Priscilla H, Devika PT. Gallic acid prevents lysosomal damage in isoproterenol induced cardiotoxicity in Wistar rats. *Eur J Pharmacol* 2009;615(1-3):139-43.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.05.003>
- 11 .Isuzugawa K, Inoue M, Ogihara Y. Catalase contents in cells determine sensitivity to the apoptosis inducer gallic acid. *Biol Pharm Bull* 2001;24(9):1022-6.
<https://doi.org/10.1248/bpb.24.1022>
- 12 .Esmali F TH, Mehdizadeh T, Mayeli M. Investigating and comparing the antioxidant performance and determining the total phenolic content of the essential oil and alcoholic-blue extract of Anarjeh plant (*Pimpinella Affinis*). *Stud Med Sci* 2017;28(5):311-20.
- 13 .Priscilla DH, Prince PSM. Cardioprotective effect of gallic acid on cardiac troponin-T, cardiac marker enzymes, lipid peroxidation products and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in Wistar rats. *Chem Biol Interact* 2009;179(2-3):118-24.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.12.012>
- 14 .Karthikeyan K, Bai BS, Gauthaman K, Devaraj SN. Protective effect of propyl gallate against myocardial oxidative stress-induced injury in rat. *J Pharm Pharmacol* 2005;57(1):67-73.
<https://doi.org/10.1211/0022357055065>
- 15 .Bak E-J, Kim J, Jang S, Woo G-H, Yoon H-G, Yoo Y-J, et al. Gallic acid improves glucose tolerance and triglyceride concentration in diet-induced obesity mice. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2013;73(8):607-14. <https://doi.org/10.3109/00365513.2013.831470>
- 16 .Patel SS, Goyal RK. Cardioprotective effects of gallic acid in diabetes-induced myocardial dysfunction in rats. *Pharmacognosy Res* 2011;3(4):239.
<https://doi.org/10.4103/0974-8490.89743>
- 17 .Ramezani-Aliakbari F, Badavi M, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A. Effects of gallic acid on hemodynamic parameters and infarct size after ischemia-reperfusion in isolated rat hearts with alloxan-induced diabetes. *Biomed Pharmacother* 2017;96:612-8.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.014>
- 18 .Chao J, Cheng H-Y, Chang M-L, Huang S-S, Liao J-W, Cheng Y-C, et al. Gallic acid ameliorated impaired lipid homeostasis in a mouse model of high-fat diet-and streptozotocin-induced NAFLD and diabetes through improvement of β -oxidation and ketogenesis. *Front Pharmacol* 2021;11:606759.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.606759>
- 19 .Hsu C-L, Yen G-C. Effect of gallic acid on high fat diet-induced dyslipidaemia, hepatosteatosis and oxidative stress in rats. *Br J Nutr* 2007;98(4):727-35.
<https://doi.org/10.1017/S000711450774686X>
- 20 .Chang Y-M, Chang H-H, Lin H-J, Tsai C-C, Tsai C-T, Chang H-N, et al. Inhibition of cardiac hypertrophy effects in d-galactose-induced senescent hearts by alpinate oxyphyllae fructus treatment. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017;2017.
<https://doi.org/10.1155/2017/2624384>
- 21 .Zarei M, Sarihi A, Zamani A, Raoufi S, Karimi SA, Ramezani-Aliakbari F. Mitochondrial biogenesis and apoptosis as underlying mechanisms involved in the cardioprotective effects of Gallic acid against D-galactose-induced aging. *Mol Biol Rep* 2023;50(10):8005-14.
<https://doi.org/10.1007/s11033-023-08670-4>

- 22 .Javidanpour S, Dianat M, Badavi M, Mard SA. The inhibitory effect of rosmarinic acid on overexpression of NCX1 and stretch-induced arrhythmias after acute myocardial infarction in rats. *Biomed Pharmacother* 2018;102:884-93. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.103>
- 23 .Shackebaei D, Hesari M, Ramezani-Aliakbari S, Hoseinkhani Z, Ramezani-Aliakbari F. Gallic acid protects against isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol* 2022;41:09603271211064532. <https://doi.org/10.1177/09603271211064532>
- 24 .Mehranfard N, Salimi R, Saranjam A, Naderi R. Protective effect of prazosin on oxidative stress in the heart of aged male rats. *Stud Med Sci* 2024;34(12):772-80. <https://doi.org/10.61186/umj.34.12.772>
- 25 .Shackebaei D, Hesari M, Ramezani-Aliakbari S, Pashaei M, Yarmohammadi F, Ramezani-Aliakbari F. Cardioprotective effect of naringin against the ischemia/reperfusion injury of aged rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2023;1-10. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02692-2>
- 26 .Wang J, Bai Y, Zhao X, Ru J, Kang N, Tian T, et al. oxLDL-mediated cellular senescence is associated with increased NADPH oxidase p47phox recruitment to caveolae. *Biosci Rep* 2018;38(3):BSR20180283. <https://doi.org/10.1042/BSR20180283>
- 27 .Ahmad F, Leake DS. Lysosomal oxidation of LDL alters lysosomal pH, induces senescence, and increases secretion of pro-inflammatory cytokines in human macrophages [S]. *J Lipid Res* 2019;60(1):98-110. <https://doi.org/10.1194/jlr.M088245>
- 28 .Liu H-H, Li J-J. Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms. *Ageing Res Rev* 2015;19:43-52. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.12.001>
- 29 .Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(6):602-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.959080>
- 30 .Reddy RK, Reddy S, Kumar AN. Lipid Profile levels on the second day of Acute Myocardial Infarction; is it the right time for estimation? *Internet J Med Update* 2012;7(1).
- 31 .Patil N, Chavan V, Karnik N. Antioxidant status in patients with acute myocardial infarction. *Indian J Clin Biochem* 2007;22:45-51. <https://doi.org/10.1007/BF02912880>
- 32 .Park K-H, Kim J-Y, Choi I, Kim J-R, Won KC, Cho K-H. Fructated apolipoprotein AI exacerbates cellular senescence in human umbilical vein endothelial cells accompanied by impaired insulin secretion activity and embryo toxicity. *Biochem Cell Biol* 2016;94(4):337-45. <https://doi.org/10.1139/bcb-2015-0165>
- 33 .Ezlegini F EA, Firozray M. Evaluation of glutathione peroxide activity and oxidative stress in type 2 diabetic patients and their condition Correlation with serum and blood glucose levels Lipid parameters in a case study. *Stud Med Sci* 2022;33(4):234-43. <https://doi.org/10.52547/umj.33.4.234>
- 34 .Lu J, Jiang W, Yang J-H, Chang P-Y, Walterscheid JP, Chen H-H, et al. Electronegative LDL impairs vascular endothelial cell integrity in diabetes by disrupting fibroblast growth factor 2 (FGF2) autoregulation. *Diabetes* 2008;57(1):158-66. <https://doi.org/10.2337/db07-1287>
- 35 .Tai M-H, Kuo S-M, Liang H-T, Chiou K-R, Lam H-C, Hsu C-M, et al. Modulation of angiogenic processes in cultured endothelial cells by low density lipoproteins subfractions from patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006;186(2):448-57. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.08.022>
- 36 .Liberale L, Badimon L, Montecucco F, Lüscher TF, Libby P, Camici GG. Inflammation, aging, and cardiovascular disease: JACC review topic of the

- week. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(8):837-47.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.017>
- 37 .Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *J Physiol* 2020;598(14):2977-93.
<https://doi.org/10.1113/JP276747>
- 38 .Girotti AW. Mechanisms of lipid peroxidation. *J Free Radic Biol Med* 1985;1(2):87-95.
[https://doi.org/10.1016/0748-5514\(85\)90011-X](https://doi.org/10.1016/0748-5514(85)90011-X)
- 39 .Hassan MQ, Akhtar MS, Akhtar M, Ali J, Haque SE, Najmi AK. Edaravone protects rats against oxidative stress and apoptosis in experimentally induced myocardial infarction: Biochemical and ultrastructural evidence. *Redox Rep* 2015;20(6):275-81.
<https://doi.org/10.1179/1351000215Y.0000000011>

EFFECTS OF ORAL ADMINISTRATION OF GALLIC ACID ON LIPID PROFILE CHANGES AND MARKERS OF CARDIAC DAMAGE (LACTATE DEHYDROGENASE AND CARDIAC CREATINE KINASE) IN AGED MALE RATS INDUCED WITH D-GALACTOSE

Haniye Gohri¹, Farnaz Fariba², Mohammad Zarei³, Alireza Komaki⁴, Fatemeh Ramezani-Aliakbari^{5*}

Received: 01 March, 2024; Accepted: 19 May, 2024

Abstract

Background & Aim: Aging is associated with dyslipidemia, cardiac hypertrophy and heart damage. Gallic acid has been introduced as an effective agent in improving cardiovascular disorders. In the present study, we demonstrated the protective effects of oral Gallic acid consumption on dyslipidemia and cardiac hypertrophy as well as markers of cardiac damage (lactate dehydrogenase and cardiac creatine kinase).

Materials & Methods: In this experimental study, 32 male Wistar rats were randomly divided into four groups (eight rats in each group): control, control treated with Gallic acid at a dose of 25 mg/kg through gavage for eight weeks, aged rats induced by D-galactose at a dose of 150 mg/kg via intraperitoneal injection for eight weeks without treatment, aged rats induced by D-galactose and treated with Gallic acid. Aging occurred in groups 3 and 4. Cardiac hypertrophy, biochemical factors, and lipid profile were evaluated. One-Way ANOVA was used to compare between groups. SPSS software version 26 was used for statistical calculation. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: Aged rats induced with D-galactose showed cardiac hypertrophy compared to the control group ($p < 0.01$), which was associated with dyslipidemia and increased heart damage markers including lactate dehydrogenase (LDH) ($p < 0.001$) and Cardiac creatine kinase (CK-MB) ($p < 0.05$) was associated. Treatment with Gallic acid improved cardiac hypertrophy ($p < 0.05$), CHOL, LDL ($p < 0.001$), LDH ($p < 0.001$) and CK-MB ($p < 0.01$) in aged rats.

Conclusion: Our study showed that Gallic acid can be introduced as a therapeutic target in heart problems associated with aging. However, more studies with a larger sample size are needed.

Keywords: Aging, Gallic Acid, Gavage, Heart, Hypertrophy, Rat

Address: Department of Physiology, School of medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Tel: +989350669494

Email: f.ramezani@umsha.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2024; 35(2): 135 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Medical student, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

² Associate Professor, Heart and Health Department, Faculty of Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

³ Associate Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

⁴ Professor, Department of Neuroscience, Faculty of Advanced Medical Sciences and Technology, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran (Corresponding Author)