مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۱، شماره ۳، پاییز ۹۰، صفحات ۱۶۸ تا ۱۷۴

Original Article

اثرات عصاره دانه انگور بر آپوپتوز سلول‌های قلبی در موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین

یوسف دوستار[۱]، داریوش مهاجری[۲]، علی رضایی[۳]

[۱] استادیار گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز
[۲] دانشیار، گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز
[۳] دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

چکیده

سابقه و هدف: *آپوپتوز مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است که نقش آن در توسعه کاردیومیوپاتی دیابتی گزارش شده است. در بررسی حاضر، تاثیر عصاره دانه انگور بر آپوپتوز سلول‌های قلبی در موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین مورد مطالعه قرار گرفته است.*

روش بررسی: *۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن تقریبی ۱۲ هفته و محدوده وزنی ۳۰۰-۲۰۰ گرم در چهار گروه مساوی شامل گروه موش‌های سالم تیمار با حامل دارو، گروه موش‌های سالم دریافت کننده عصاره به‌میزان ۴۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن، گروه موش‌های دیابتی و گروه موش‌های دیابتی تیمار با عصاره (۴۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به‌مدت ۱۲ هفته، توزیع گردیدند. دیابت با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین (۵۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به‌صورت تک دز، ایجاد گردید.*

یافته‌ها: *موش‌های دیابتی افزایش معنی‌داری را در آپوپتوز سلول‌های قلبی نشان دادند. تجویز خوراکی عصاره دانه انگور منجر به کاهش معنی‌دار سلول‌های دچار آپوپتوز درموش‌های دیابتی گردید.*

نتیجه‌گیری: *نتایج حاصل از این مطالعه، وقوع آپوپتوز را در دیابت مورد تائید قرار داده و اثرات آنتی آپوپتوزی عصاره دانه انگور را خاطرنشان می‌سازد.*

واژگان کلیدی: *آپوپتوز، دانه انگور، دیابت، موش‌صحرایی.*

مقدمه

هسته انگور از فرآورده‌های زائد کارخانه‌های آب میوه می‌باشد که ترکیبی از چربی، پروتئین، کربوهیدرات و ۵ الی ۸ درصد پلی‌فنل بوده که مقادیر آن بستگی به گونه و جنس انگور دارد. پلی‌فنل‌های موجود در عصاره هسته انگور شامل فلاوینوئیدها، اسید گالیک، مونومریک فلاوان-۳ کاتچین، اپی‌کاتچین۳-گالیت و دیمریک، مونومریک و پلی‌مریک پروآنتوسیانیدین می‌باشند. پروآنتوسیانیدین دیمر موجود در هسته انگور موثرترین ترکیب آنتی‌اکسیدان می‌باشد (۵-۱). مطالعات نشان می‌دهد که عصاره هسته انگور دارای پتانسیل بسیار بالایی در از بین بردن رادیکال‌های آزاد و مهار استرس اکسیداتیو بوده و در موارد انفارکتوس‌های قلبی و ایسکمی برقراری مجدد گردش خون بافتی (Ischemic reperfusion)، نقش مهاری آن در برابر استرس اکسیداتیو به اثبات رسیده است (۹-۶). دیابت اختلالی است متابولیکی که به وسیله هیپرگلیسمی مشخص و بدنبال نقص در ترشح انسولین، مقاومت به عمل انسولین یا هر دو ایجاد می‌گردد و در دراز مدت با عوارض چشمی، کلیوی، قلبی و عصبی همراه می‌باشد. از عوارض بیماری دیابت افزایش

آدرس نویسنده مسئول: تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، دانشکده دامپزشکی، گروه پاتوبیولوژی، بخش آسیب‌شناسی، دکتر یوسف دوستار (**email**: vetdoustar@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۶/۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۱/۲۳

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-28]

خطر ابتلا بـه کاردیومیوپـاتی مـی‌باشـد (۱۰،۱۱). تحقیقـات نشان داده است که در دیابت تجربی القا شده بـا آلوکسـان در مـوش‌هـای صـحرایی، میـزان ابـتلا بـه آترواسـکلروز و کاردیومیوپاتی به شدت بالا می‌رود (۱۲).

اهداف درمانی در دیابت به‌طور عمده شامل کاهش مقاومت به انسولین و تحریک ترشح انسولین ازطریق اصلاح تغذیه، ورزش و درمـان دارویـی مـی‌باشـد (۱۴،۱۳). اسـترس اکسیداتیو که عبارت از عدم تعادل بین تولید رادیکال‌هـای آزاد اکسیژن و ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن مـی‌باشـد، به شدت با دیابت و عوارض آن در ارتباط است، به‌طوری‌که نشان داده شده است که طی هر دو نوع دیابت ۱و۲ و حتی در غیـاب عـوارض دیـابتی، اسـترس اکسـیداتیو در خـون افزایش یافته و درمان با آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامینE و ملاتونین منجر به کاهش عـوارض دیابـت گردیـده اسـت (۵).دیابت می‌تواند باعـث صـدمه بـافتی از طریـق تشـکیل گروه‌های بازی بین گروه‌هـای کربونیـل قنـد و گـروه‌هـای آمینی پروتئین‌ها گردد. در دیابتی‌های وابسته به انسـولین، هیپرگلیسمی مزمن باعث صدمه به سلول‌ها با افزایش تولید H2O2 و کتوآلدئیدها از طریق اکسیداسیون خودبـه‌خـودی گلوکز می‌شود. این ترکیبـات همـراه بـا گسـترش عـوارض دیابـت بـه علـت تولیـد و تجمـع AGEs (Advanced Glycation end-product) می‌باشد. رادیکال‌های آزاد به‌طور کنترل نشده‌ای در دیابتی‌ها بوسـیله اکسیداسـیون گلـوکز، گلیکاسیون غیر آنزیماتیک پروتئین‌ها و بدنبال آن تخریـب اکسیداتیو پروتئین‌های گلیکوله ایجـاد مـی‌گـردد. افـزایش سطوح رادیکال‌های آزاد و کـاهش همزمـان مکانیسـم‌هـای دفاعی در برابر آن می‌تواند منجر به صدمه سلولی و آنزیم‌ها شـده، پراکسیداسـیون لیپیـدی را افـزایش و مقاومـت بـه انسولین را توسعه دهد (۱۵،۱۶،۲). بـا توجـه بـه مجموعـه فوق‌الذکر، استفاده از عوامل آنتی‌اکسیدان نقش به‌سزایی در کاهش عواقب ناشی از بیماری دیابـت خواهـد داشـت و در این بین استفاده از ترکیبات با منشا گیاهی کـه معمـولاً بـا عوارض جانبی کمتری همراه است، اهمیـت خـاص خـود را دارد. به‌نظر مـی‌رسـد کـه عصـاره هسـته انگـور در درمـان بیماری دیابت حائز اهمیت باشد، چراکه نقش آن در کاهش قند خون و همچنین کاهش اسـترس اکسـیداتیو حاصـل از روند التهاب، به اثبات رسیده است (۱۹،۱۳،۳-۱۷). هـدف از مطالعه حاضر، بررسی تاثیر عصاره هسته انگور برآپوپتـوز سلول‌های قلبی در موش‌های صحرایی دیابتی بود.

مواد و روشها

بعد از خریداری انگور قرمز، اقدام به جدا کردن دانه‌ها از تفالـه انگور قرمز به طور دستی گردیـد. دانـه‌هـا شستشـو و خشـک کردن دانه‌ها در هوای آزاد و به دور از نور آفتاب انجام شد.

انگـور مـورد اسـتفاده از خـانواده ویـتس وینـی‌فـرا (Vitis Vinifera)، تیـره آمپلـی‌داسـه (Ampelidaceae)، جـنس ویتس(Vitis)، زیـر جـنس اوی‌تـیس (Euvitis) وگونـه انگـور ایرانی بود.

مراحل عصاره‌گیری به شرح زیر بود:

مرحلـهٔ اول: خشـک کـردن دانـه‌هـا در حـرارت ۵۰ درجـه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه (نیم ساعت) انجام شد.

مرحلهٔ دوم: آسیاب و خرد کردن دانه‌ها تا مرحله تشکیل پـودر انجام شد.

مرحلهٔ سوم: جهت جداسازی چربی دانـه‌هـا، پـودر حاصـله در حلال n.Hexan قرار داده شد که این مرحله خود دوبـار تکـرار گردید که بعد از هر نوبت، پودر دانه‌ها توسـط کاغـذ صـافی از حلال n.Hexan جدا گردید.

مرحلهٔ چهارم: در این مرحله پودر حاصـله از مرحلـهٔ سـوم، در حلال متانول قرار داده شد که این مرحله خود نیز ۲ بار تکـرار و بعد از هر نوبت، پودر دانه‌ها توسط کاغذ صافی از حلال جـدا شد.

مرحلهٔ پنجم: این مرحلـه بـرای جـدا کـردن عصـاره از حـلال متانول انجام شد. محلول متانولی حاوی عصاره در محیط خلاء و حرارت ۴۰ درجه سانتی‌گراد توسط دستگاه اواپراتور خشـک شد و بعد از تبخیر متانول، عصاره خالص در ظـرف بـاقی مانـد که پس از جمع‌آوری، دور از نور و رطوبت نگه‌داری شد (۲۰).

موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (Wistar)، با محدوده وزنـی ۲۰±۲۰۰ گرم و سـن تقریبـی ۱۲ هفتـه از محـل پـرورش و نگه‌داری حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران خریـداری گردیدند. شرایط تغذیه و نگه‌داری برای همه گروه‌ها یکسان و به‌صورت ۱۲ ساعت روشنایی/تـاریکی و دمـای ۲ ± ۲۱ درجـه سانتی‌گراد در قفس‌های مخصوص و در بسـتری از پوشـال، در نظر گرفته شد. آب به‌طور آزاد در دسترس قرار گرفت. پـس از یک هفته عادت به وضعیت جدید، مطالعه روی موش‌ها انجـام گردید. در این مطالعه موارد اخلاقی مورد تائید کمیته نظـارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی مرکز تحقیقات دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز قرار گرفت.

جهت ایجاد دیابت از تزریـق داخـل صـفاتی استرپتوزوتوسـین (Streptozotocin) بـه‌میـزان ۵۰ mg/kg و بـه‌صـورت تـک دز

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-28]

استفاده شد. با این روش ۴۸ ساعت بعد از تزریق، دیابت در موش‌ها ایجاد می‌شود که جهت تایید آن، با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانست در دم حیوانات، یک قطره خون روی نوار گلوکومتر منتقل و نتیجه توسط دستگاه گلوکومتر (Boehringer Mannheim Indianapolis, IN) قرائت و قندخون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، بعنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد و همچنین برای ارزیابی تغییات قند خون در هفته‌های سوم، ششم ، نهم و دوازدهم و مقایسه میزان قند خون در گروه‌ها به همان تکنیک توضیح داده شده عمل گردید (۲۱،۲۲).

تعداد۴۰ سر موش‌صحرایی نژاد ویستار نر به‌طور تصادفی در ۴ گروه ۱۰تایی شامل ۱- گروه موش‌های سالم تیمار با حامل دارو، ۲-گروه موش‌های سالم دریافت کننده عصاره به‌میزان ۴۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ۳- گروه موش‌های دیابتی و ۴- گروه موش‌های دیابتی تیمار با عصاره (۴۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، توزیع گردیدند. موش‌های گروه‌های تیمار با عصاره (گروه‌های ۲ و ۴) روزانه و به‌مدت ۱۲هفته تحت گاواژ معدی عصاره دانه انگور با دز ۴۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن (در ۱۰ میلی‌لیتر به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن سالین ایزوتونیک) قرار گرفتند و دو گروه بعدی (گروه‌های ۱ و ۳) نیز به همان روش فقط سالین نرمال به‌میزان ۱۰ میلی‌لیتر به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. در پایان دوره آزمایش موش‌ها با تزریق داخل صفاقی پنتوباربیتال سدیم (۶/۵ میلی‌گرم به ازای هر ۱۰۰گرم وزن بدن) بیهوش گردیده و نمونه‌های بافتی از بافت قلب اخذ و پس از پایدارسازی در فرمالین بافری ۱۰٪، از آن‌ها مقاطعی با ضخامت ۶-۵ میکرون جهت رنگ‌آمیزی تانل تهیه گردید تعداد سلول‌های آپوپتوتیک در ۱۰ میدان میکروسکوپی با درشت‌نمائی۴۰ به‌طور تصادفی، شمارش و فتومیکروگراف‌هایی با وضوح ۱۲مگاپیکسل(IXUS 960 IS) تهیه گردید (۱۵،۲۳).

برای اجرای تکنیک تانل برای تشخیص سلول‌های آپوپتوتیک از کیت تانل (insitu cell death detection kit, POD، کمپانی Roche ،ساخت کشور آلمان) استفاده شد.

ابتدا مقاطع تهیه شده پس از پارافین‌زدائی و آب‌دهی با پروتئیناز K مجاور و پس از انکوباسیون به‌مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد با محلول فسفات بافر شستشو و مقاطع بافتی با محلول واکنش‌گر تانل به میزان ۵۰ میکرولیتر به‌مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد مجاور گردیدند در این مرحله مقاطع بافتی پس از انکوباسیون با محلول مبدل(۵۰ میکرولیتر) به‌مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد با محلول فسفات بافر شستشو و سپس با محلول دی‌آمینو بنزیدین تتراکلراید نیز مجاور و به‌مدت۲۰ دقیقه در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد مجدداً انکوبه گردیدند.نهایتا سپس مقاطع بافتی با فسفات بافر شستشو و با تولوئیدین بلو رنگ‌آمیزی شدند (۱۹،۱۵،۱۶).

نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد از میانگین ارائه گردیده است. داده‌های حاصل در هر دو گروه تیمار و شاهد، توسط نرم افزار SPSS ویرایش ۱۳ با آزمون ANOVA یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey برآورد شد. $p<۰/۰۵$ به عنوان حداقل سطح معنی‌دار بودن تفاوت میانگین‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

میزان آپوپتوز در انتهای هفته دوازده در گروه‌های اول و دوم تفاوتی نداشت، در حالی که در گروه سوم افزایش و در گروه چهارم کاهش معنی‌داری را نشان داد. سلول‌های آپوپتوتیک در رنگ‌آمیزی زمینه تولوئیدین بلو به رنگ قهوه‌ای روشن مشاهده می‌شوند که اصطلاحا به نام سلول‌های تانل مثبت نامیده می‌شوند.

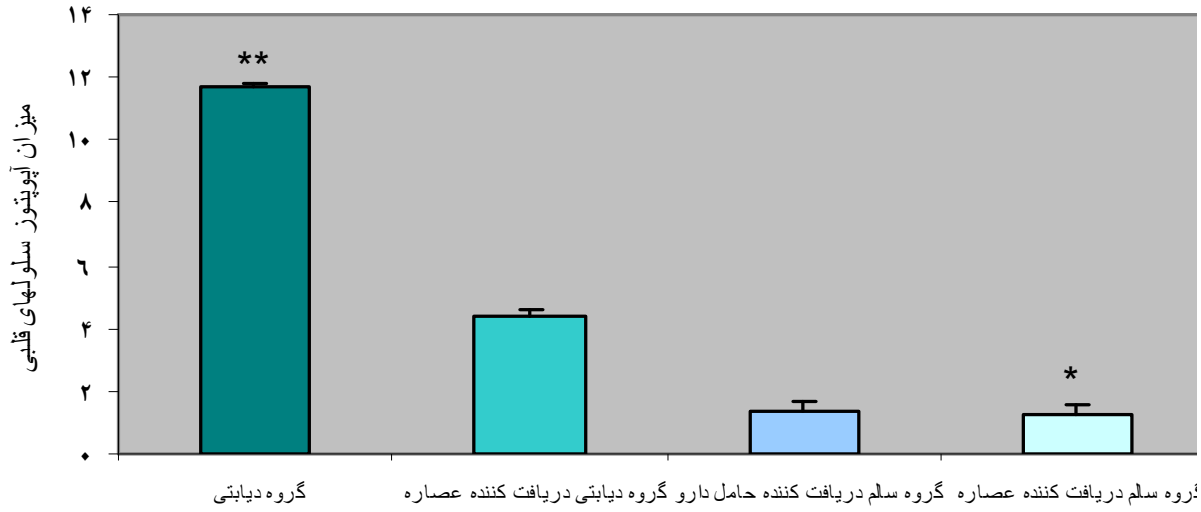
جدول۱- تغییرات آپوپتوزیس در بافت قلب موش‌ها

متغیر وابسته	میانگین ± انحراف معیار
گروه سالم دریافت کننده حامل دارو	۱/۳۵۷±۱/۵۴۳
گروه سالم دریافت کننده عصاره	۱/۲۰۳±۲/۷۶۵
گروه دیابتی	۱۱/۷۱۴±۲/۴۰۸
گروه دیابتی دریافت کننده عصاره	۴/۳۵۷±۱/۸۳۹

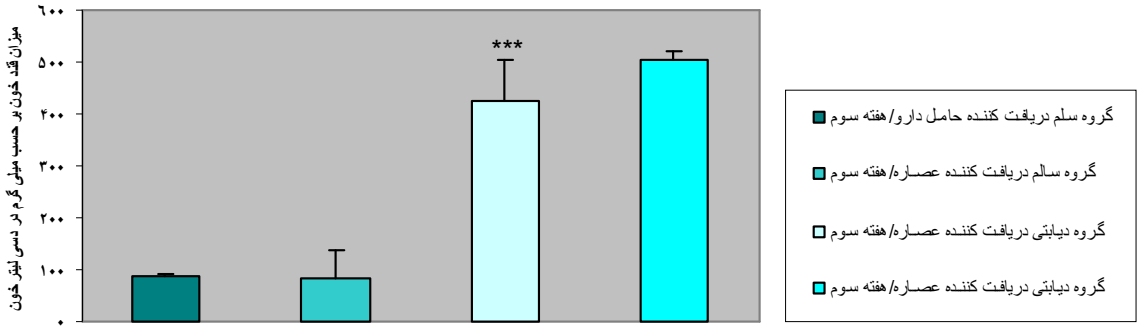
میزان قند خون به طور معنی‌داری در گروه دیابتی دریافت کننده عصاره هسته انگور نسبت به گروه دیابتی و گروه های سالم دریافت کننده حامل دارو و عصاره کاهش یافت، هر چند که مابین دو گروه سالم و دریافت کننده حامل دارو و عصاره تغییرات معنی‌داری مشاهده نگردید (NS).

اختلاف میانگین تغییرات آپوپتوزیس بین گروه‌های تیمار و شاهد معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$) (نمودار ۱ و جدول ۱). مقدار قند خون در روزهای بعد از تزریق استرپتوزوسین درگروه دیابتی دریافت کننده عصاره، گروه دیابتی و گروه‌های سالم دریافت کننده حامل دارو و عصاره هسته انگور اختلاف معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۰۱$) (نمودارهای ۲،۳،۴و۵).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-28]



نمودار ۱. میانگین تغییرات آپوپتوزیس در بافت قلب گروه تیمار و شاهد (n=۱۰). داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. * p<۰/۰۱ در مقایسه با گروه شاهد.

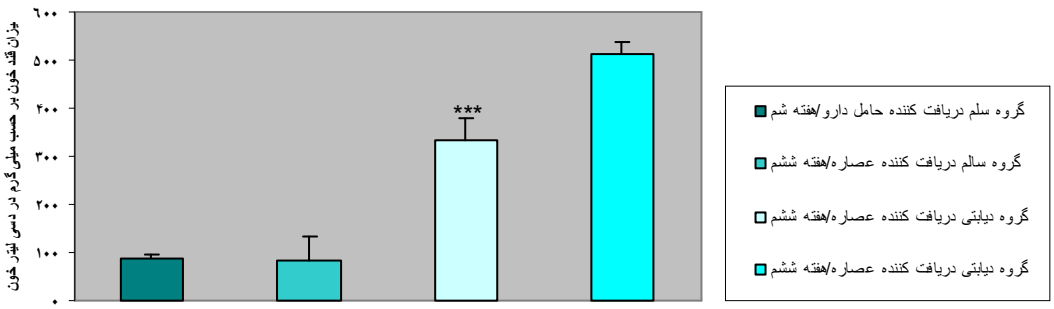


نمودار ۲. میانگین تغییرات قند خون بر حسب میلی‌گرم در دسی لیتر خون گروه آزمایشی در هفته سوم (n=۱۰). داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. *** p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه‌های سالم دریافت کننده حامل دارو و سالم دریافت کننده عصاره.

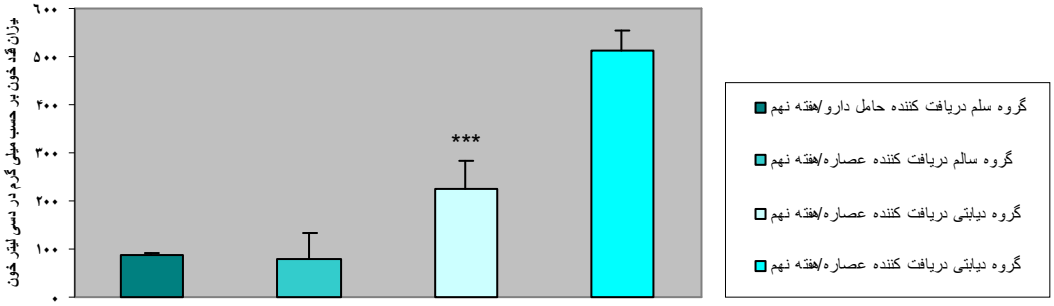
بحث

نشان داده شده که که عصاره هسته انگور به واسطه داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی نقش محافظتی در آسیب سلولی بافت پانکراس دارد. به علاوه، افزایش آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز و کاهش پراکسیداسیون چربی تحت تاثیر حضور عصاره هسته انگور توانسته بود از آسیب حاصل از استرپتوزوسین در بافت پانکراس به طور معنی‌داری بکاهد (۲۳). Gosh و همکاران در سال ۲۰۰۵ به این نتیجه رسیدند که افزایش استرس اکسیداتیو متعاقب بیماری دیابت باعث افزایش میزان ROS و کاهش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی شده و در نتیجه مرگ سلول‌های قلبی یا الگوی آپوپتوز روی می‌دهد. همچنین، حضور عوامل آنتی اکسیدانی نظیر گلوتاتیون پراکسیداز نقش دفاعی و محافظتی در کاهش مرگ سلول‌های قلبی متعاقب کاردیومیوپاتی دیابتی دارد و عصاره هسته انگور با بالا بردن دفاع آنتی اکسیدانی باعث کاهش آپوپتوز سلول‌های قلبی در کاردیومیوپاتی دیابتی می‌گردد (۲۴). در این تحقیق، تغییرات آپوپتوز سلول‌های قلبی در گروه دیابتی در مقایسه با گروه دیابتی دریافت کننده عصاره هسته انگور و گروه سالم دریافت کننده حامل دارو و سالم دریافت کننده عصاره معنی‌دار بود و با بررسی عمیق به نتایج مطالعات Abir و Gosh می‌توان چنین بیان نمود که عصاره هسته انگور به عنوان یک ماده آنتی اکسیدان می‌تواند با کاهش میزان استرس اکسیداتیو و بالا بردن دفاع آنتی‌اکسیدانی به طور معنی‌داری از آسیب سلول‌های قلبی در کاردیومیوپاتی دیابتی پیشگیری نماید (۲۵،۲۶).ترکیبات مختلف موجود در عصاره هسته انگور نظیر پلی‌فنل‌های موجود در عصاره هسته انگور شامل فلاوینوئیدها، اسید گالیک، مونومریک فلاوان-۳ کاتچین، اپی‌کاتچین۳-گالیت و دیمریک، مونومریک و پلی‌مریک پروآنتوسیانیدین از عوامل موثر در بالا بردن دفاع آنتی اکسیدانی بوده که در میان

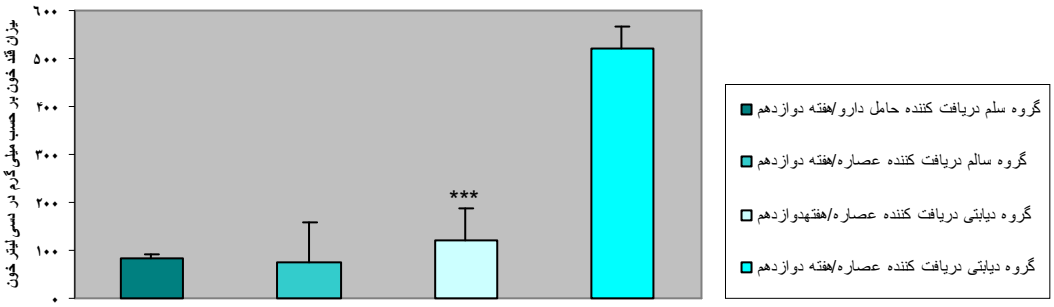
[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-28]



نمودار ۳. میانگین تغییرات قند خون بر حسب میلی‌گرم در دسی لیتر خون گروه آزمایشی در هفته ششم (n=۱۰). داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. *** p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه‌های سالم دریافت کننده حامل دارو و سالم دریافت کننده عصاره.



نمودار ۴. میانگین تغییرات قند خون بر حسب میلی‌گرم در دسی لیتر خون گروه آزمایشی در هفته نهم (n=۱۰) داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. *** p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه‌های سالم دریافت کننده حامل دارو و سالم دریافت کننده عصاره.



نمودار ۵. میانگین تغییرات قند خون بر حسب میلی‌گرم در دسی لیتر خون گروه آزمایشی در هفته نهم (n=۱۰). داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. *** p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه‌های سالم دریافت کننده حامل دارو و سالم دریافت کننده عصاره.

آنها پروآنتوسیانیدین دیمر موجود در هسته انگور موثرترین ترکیب آنتی‌اکسیدان می‌باشد (۴-۱). مطالعات دیگری در خصوص تاثیر عصاره هسته انگور بر میزان قند خون توسط Hawang وهمکاران در سال ۲۰۰۹ و Abir و همکاران در سال۲۰۰۵ به انجام رسیده که موید تاثیر عصاره هسته انگور بر کاهش میزان قند خون است. آنها بیان داشتند که با افزایش قند خون فراورده‌های حاصل از واکنش گلیکوزیلاسیون یا HbA1c نیز افزایش یافته و بر اساس مطالعات Podesta و همکاران در سال ۲۰۰۰ محصولات نهایی حاصل از گلیکوزیلاسیون یا HbA1c نظیر ROS باعث آسیب سلولی و حتی القاء آپوپتوز سلول‌های قلبی می‌گردد. تغییرات میزان قند خون در مطالعه حاضر نیز نشانگر تاثیر نزولی میزان قند خون عصاره هسته انگور بود، به طوری که اختلاف میانگین قند خون در گروه دیابتی با گروه‌های دیگر آزمایشی معنی‌دار بوده و موافق نتایج سایر مطالعات می‌باشد (۲۹-۲۷). آپوپتوز سلول‌های قلبی در بیماری دیابت از مسیرهای مختلفی راه‌اندازی می‌گردد. یکی از این مسیرها افزایش هموگلوبین

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-28]

گلیکوزیله (HbA1c) متعاقب دیابت با رخداد گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی است. گلوکز بدون کمک آنزیم‌ها و به طور شیمیایی به گروه‌های آمینی و پروتئین‌ها متصل می‌شود و از این طریق محصولات گلیکوزیلاسیون تولید می‌گردد که این مواد ممکن است بازآرایی شده و محصولات گلیکوزیلاسیون زودرس و پایداری به نام نوع آمادوری (Amadori-Type) ایجادکنند. درجه گلیکوزیلاسیون آنزیمی به طور مستقیم وابسته به مقدار گلوکز خون است. محصولات گلیکوزیلاسیون تازه بر روی کلاژن و سایر پروتئین‌های با عمر طولانی موجود در بافت های بینابینی و دیواره رگ‌های خونی، به جای آنکه تخریب شوند، بیشتر دچار تغییرات شیمیایی آهسته گشته و بازآرایی می‌شوند که در نهایت اشکال غیر قابل برگشت و پیشرفته محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون تولید می‌گردد که اشکال نهایی فوق یا Advance glycosylation end products (AGE) نامیده می‌شوند. تشکیلAGE بر روی پروتئین‌ها، چربی‌ها و اسیدهای نوکلئیک رخ می‌دهد و به خصوص در سطح DNA سلول می‌تواند از طریق حضور یکی از محصولات نهایی بسیار مهم گلیکوزیلاسیون یعنی ROS باعث القاء آپوپتوز در سلول‌های قلبی گردد (۲۸،۲۹). آپوپتوز سلول‌های قلبی یکی از تغییرات بسیار مهم مورد مطالعه در این کار پژوهشی بود. از این رو با بهره‌گیری از نتایج مطالعه sanjoy gosh و همکاران وی در سال ۲۰۰۵ وقوع این نوع از مرگ سلولی را می‌توان چنین تفسیر نمود که دیابت و بالا رفتن قند خون در بیمار باعث القاء کاهش میزان GSH یا گلوتاتیون در میتوکندری سلول‌های قلبی و افزایش تولید میزان رادیکاهای آزاد اکسیژن، شکل‌گیری کانال‌های غشایی در میتوکندری و فعال شدن کاسپازهای ۹ و ۳ و در نهایت آپوپتوز سلول‌های قلبی می‌گردد. پس می‌توان نتیجه‌گیری نمود، هر عاملی که باعث افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش تولید عوامل رادیکال آزاد گردد، می‌تواند از آسیب‌های حاصل از استرس‌های اکسیداتیو را که سلول‌های قلبی را در بیماری دیابت تهدید می‌کند، بکاهد (۳۰). Mauricio و همکاران در سال ۱۹۹۸ به این نتیجه رسیدند که در فرآیند دیابت نوع ۱ که متعاقب تاثیر داروی استرپتوزوتوسین ایجاد می‌گردد، علت وقوع آپوپتوز سلول‌های قلبی علاوه بر افزایش استرس‌های اکسیداتیو، وقوع فرآیند التهابی و حضور سیتوکاین‌هایی نظیر IL-1β، TNF.α و IFN.γ است. هم‌چنین تاثیر آن‌ها در تولید اکسید نیتریک باعث پدیداری Fas به وسیله سلول‌های التهابی و قلبی گردیده و در نهایت مرگ سلولی از نوع آپوپتوز در سلول‌های قلبی به وقوع می‌پیوندد (۳۱).

REFERENCES

1. Gosh D, Scheepens A. Vascular action of polyphenils. Mol Nutr food Res 2009;53:322-31.
2. Shi J, Yu J, Pohorly JE, Kakuda Y. Polyphenolics in grape seeds-biochemistry and functionality. J Med Food 2003; 6: 291-99.
3. Kalin R, Righi A, Del RA. Activin, a grape seed-derived proanthocyanidin extract, reduces plasma levels of oxidative stress and adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin) in systemic sclerosis. Free Radic Res 2002; 36: 819-25.
4. Spector KS. Diabetic cardiomyopathy. Clin Cardiol 1998; 21: 885-87.
5. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. Ann Rev Nutr 1996; 16: 33-50.
6. Zhang Fl, Gao HQ, Wu JM. Selective inhibition by grape seed proanthocynidin extracts of cell adhesion molecule expression onduced by advanced glycation end products in endothelial cells. J cardiovasc Pharmacol 2006; 48: 47-53.
7. Bagchi D, Sen CK, Ray SD, Das DK, Bagchi M, Preuss HG, et al. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. Mutat Res 2003; 524: 87-97.
8. Bagchi D, Ray SD, Bagchi M, Preuss HG, Stohs SJ. Mechanistic pathways of antioxidant cytoprotection by a novel IH636 grape seed proanthocyanidin extract. Indian J Exp Biol 2002; 40: 717-26.
9. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy. Prog Cardiovasc Dis 1985; 27: 255-70.
10. Uusitupa MI, Mustonen JN, Airaksinen KE. Diabetic heart muscle disease. Ann Med 1990; 22: 377-86.
11. Kirshenbaum LA, Thomas TP, Randhawa AK. Time course of cardiac myocyte injury due to oxidative stress. Mol Cell Biochem 1992; 111: 25-31.
12. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8: 65-73.
13. Bagchi D, Sen CK, Ray SD. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. Mutat Res 2003; 9462: 1-113.
14. Cheng M, Gao HQ, Xul L. Cardioprotective effects of grape seed extracts in streptozotocin induced diabetic rats. J Cardipvasc Pharmacol 2007; 50: 503-509.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-28]

15. Sesti Doustar Y, Mohamadi M, Mohajeri D, Hashemi M. The effect of treadmill exercise on experimenyal diabetic hepatopathy in rat. Medical Science Journal of Islamic Azad University 2009; 19: 17-25. [In Persian]

16. Shrinpoor A, Siamak S, Khadem-Ansari M. Cardioprotective effect of vitamin E: rescues of diabetes induced cardiac malfunction,oxidative stress and apoptosis in rat. J Diab Complicat 2008. (In Press)

17. Pinent M, Blay M, Bladé MC, Salvadó MJ, Arola L, Ardévol A. Grape seed-derived procyanidins have an antihyperglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin-sensitive cell lines. Endocrinology 2004; 145: 4985-90.

18. Llopiz N, Ardevol A, Blade C, Arola L, Salvado MJ. Antigenotoxic effect of grape seed procyanidin extract in Fao cells submitted to oxidative stress. J Agric Food Chem 2004; 52: 1083-87.

19. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. Cardiovasc Diabetol 2005; 45: 123-28.

20. Sato M, Maulik G, Ray PS, Bagchi D, Das DK. Cardioprotective effects of grape seed proanthocyanidin against ischemic reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol 1999; 31: 1289-97.

21. Akabarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi MR. Induction of diabetes by streptozotocin in rats. Indian J Clin Biochemistr 2007; 22: 60-64.

22. Factor SM, Bhan R, Minase T, Wolinsky H, Sonnenblick EH. Hypertensive-diabetic cardiomyopathy in the rat: an experimental model of human disease. Am J Pathol 1981; 102: 219-28.

23. Yu Du, Huauifamg Guo, Hangxiang Lou. Grape seed polyphenols cardiac cells from apoptosis via induction of endogenous antioxidant enzymes. J Agri Food Chem 2007; 55: 1695-701.

24. Jianxun Wang, Ye song, Qian Wang, Patricia MK. Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy. Rev Diabet Stud 2006; 3: 108-17.

25. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. Physiol Rev 1994; 74: 139-62.

26. Saad AA, Youssef MI, El-Shennawy LK. Cisplatin induced damage in kidney genomic DNA and nephrotoxicity in male rats: The protective effect of grape seed proanthocyanidin extract. Food Chem Toxicol 2009; 7: 1499-506.

27. EL-Aify AT, Ahmed AAE, FataniAJ. Protective effect of red grape seeds proanthocyanidins against induction of diabetes by alloaxn in rats. Pharmacol Res 2005; 52: 264-70.

28. Hwang IK, Kim DW, Park JH, Lim SS, Yoo KY, Kwon DY, et al. Effects of grape seed extract and its ethylacetate/ethanol fraction on blood glucose levels in a model of type 2 diabetes. Phytother Res 2009; 23: 1182-85.

29. Podestà F, Romeo G, LiuWH, Krajewski S, ReedJC, Gerhardinger C, et al. Bax is increased in the retina of diabetic subjects and is associated with pericyte apoptosis *in vivo* and *in vitro*. Am J Pathol 2000; 156: 1025-32.

30. Ghosh S, Pulinilkunnil T, Yuen G, Kewalramani G, An D, Qi D, et al. Cardiomyocyte apoptosis induced by short-term dabetes requires mitochondrial GSH depletion. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 58: 768-76.

31. Mauricio D, Mandrup P, Orlinick JR, Vaishnam Ak. Role of Fas-FasL in insulitis in nonobes diabetic mouse. Diabetes 1998; 47: 1537-43.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-28]