



## اثر ترکیبات عصاره هسته انگور بر بیماری‌های قلبی - عروقی

مهشید آقاسی، ستاره اطهاری نیک عزم، عاتکه موسوی  
کارشناس ارشد تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی ایران

### ■ مقدمه

### □ بیماری‌های قلبی - عروقی و رادیکال‌های آزاد

بیماری‌های قلبی - عروقی اصلی‌ترین علت مرگ و میر شناخته شده در دنیا شناخته می‌باشند. این بیماری پاتوفیزیولوژی‌های مخصوص به خود را دارد که اصلی‌ترین آن‌ها شامل آترواسکلروز<sup>۱</sup>، هیپرتانسیون، کاردیومیوپاتی<sup>۲</sup>، بیماری عروق کرونر، هیپرتروفی<sup>۳</sup>، آریتمی<sup>۴</sup>، فیبریلاسیون بطنی<sup>۵</sup>، تاکی کاردی بطنی<sup>۶</sup> و سکته قلبی است. همچنین بیماری‌های قلبی - عروقی اصلی‌ترین

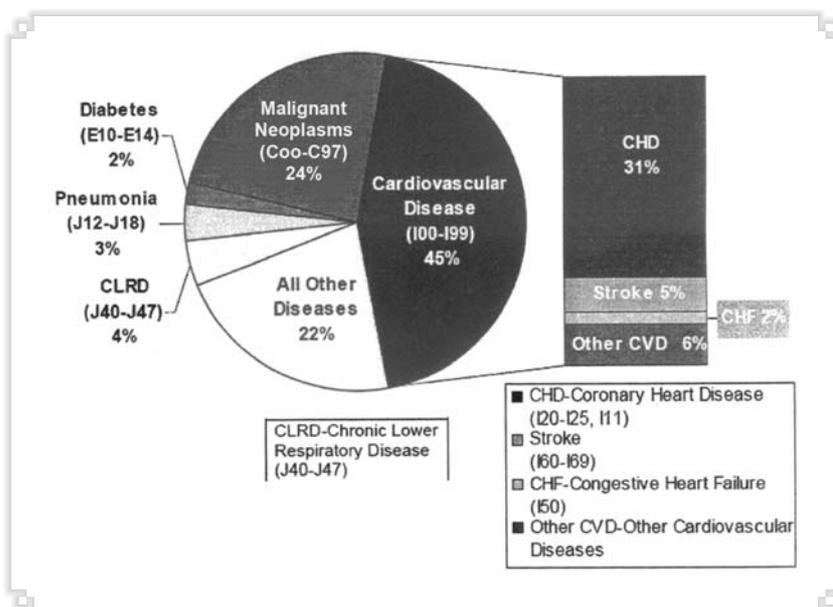
علت مرگ‌ومیر در زنان یائسه هستند (۱،۲). شکل [۱] علل مرگ و میر در ایالت نیویورک در سال ۱۹۹۹ را نشان می‌دهد. بر اساس مطالعات دکتر داوود پارسا در ایران در حدود ۷۰۰۰۰ مرگ و میر در سال در اثر بیماری عروق کرونر اتفاق می‌افتد و در سال ۲۰۰۲ در حدود ۴۷/۸ درصد از هزینه دولت صرف هزینه‌های درمانی این بیماری شده است (۳). عواملی که در بیماری‌های قلبی نقش دارند عبارتند از: استرس‌های فیزیکی، عاطفی، محیطی و شیمیایی زندگی مدرن. به علاوه، عدم فعالیت،

□ **آنتی‌اکسیدان‌ها و عصاره پروآنتوسیانیدینی هسته انگور**

آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است ابزارهای موثر و سودمندی برای از بین بردن برخی از مشکلات و تقویت کردن دفاع‌های بدن در برابر رادیکال‌های آزاد و بیماری قلبی باشند. در حقیقت، آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند رادیکال‌های آزاد مضر را خنثی نمایند و وضعیت آنتی‌اکسیدانی بدن را بهبود بخشند (۱). فعالیت آنتی‌اکسیدانی با قدرت احیاکنندگی همراه است. Gorden در سال ۱۹۹۰ (۴) گزارش کرد که احیاکننده‌ها توسط دادن اتم H به زنجیره رادیکال

چاقی، سبک زندگی ساکن، عادات بد غذایی و مصرف دخانیات (۱).

رادیکال‌های آزاد اکسیژن در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های مختلف قلب و عروق شرکت می‌نمایند. ثابت شده که در مرحله بعد از ایسکمی<sup>۷</sup> افزایش حساسیت به آسیب رادیکال‌های آزاد ناشی از کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی است. به نظر می‌رسد رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو به صورت مستقیم یا از طریق تشکیل پراکسیدازهای لیپیدی و هیدروپراکسیدازهای لیپیدی در آسیب و مرگ سلولی دخیل باشند (۱).



شکل ۱ - علل مرگ و میر در ایالت نیویورک در سال ۱۹۹۹

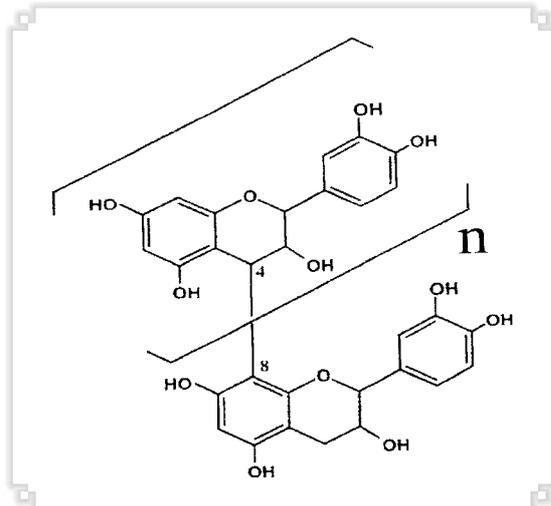
واحدهای flavarr-3-polyhydroxyol هستند که طیف گسترده‌ای از خصوصیات بیولوژیک، فارماکولوژیک، درمانی، جلوگیری کننده شیمیایی<sup>۸</sup> را در برابر رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو دارند (۱). شکل [۲] شمای کلی از ساختمان پروسیانیدین‌ها، اجزای اصلی پروآنتوسیانیدین‌ها را نشان می‌دهد.

جذب فلاونوئیدها از مطالب بحث برانگیز است که بستگی به فرم شیمیایی آن‌ها، وزن مولکولی، درجه پلیمریزاسیون، مصرف هم‌زمان با الکل و تفاوت‌های فردی در پاسخ جذبی دارد. گلیکوسیدهای آنتوسیانیدین‌ها فرم‌های خنثی در گیاهان هستند که جذب معین دارند یا قبل از جذب توسط میکروارگانیزم‌های روده هیدرولیز می‌شوند. پلی‌مرهای پروسیانیدین (تانن‌های تغلیظ شده) احتمالاً به راحتی از روده جذب نمی‌گردند، اما نشانه‌هایی برای جذب آن‌ها گزارش شده است. کشف شیمیایی پلی‌فنول‌ها در پلاسما به علت این که ترکیبات مختلف پلی‌فنولی شناسایی شده‌اند و متابولیت‌های آن‌ها به خوبی شناخته نشده است، مشکل است. در حال حاضر نتایج مطالعات زیست دسترسی عصاره هسته انگور را تایید می‌کند (۶). عصاره پروآنتوسیانیدین هسته انگور یک عصاره طبیعی، استاندارد، آب / اتانول است که از هسته انگور قرمز کالیفرنیا به دست می‌آید. روش‌های آنالیزی HPLC<sup>۹</sup> در ترکیب با کروماتوگرافی گازی - اسپکترومتری توده‌ای (GC-MS)<sup>۱۰</sup> نشان می‌دهد که GSPE حاوی تقریباً ۸۰ - ۷۵ درصد پروآنتوسیانیدین‌های الیگومریک و ۵ - ۳ درصد پروآنتوسیانیدین‌های مونومریک است (۱).

آزاد و شکستن آن فعالیت آنتی‌اکسیدانی خود را انجام می‌دهند. همچنین احیاکننده‌ها با پیش‌سازهای معین پراکسید واکنش می‌دهد. بنابراین، از ایجاد پراکسید جلوگیری می‌نمایند. اطلاعات جدید نشان می‌دهد که قدرت آنتی‌اکسیدانی عصاره هسته انگور به علت قدرت احیاکنندگی آن‌ها است. ترکیبات فلاوانول / پروسیانیدین عصاره هسته انگور ممکن است مانند احیاکننده‌ها، توسط دادن الکترون و واکنش با رادیکال‌های آزاد برای تبدیل آن‌ها به محصولات پایدارتر و پایان دادن به واکنش زنجیره رادیکال آزاد عمل نمایند (۴).

هسته انگور منبع غنی ترکیبات فنولیک مثل کاتشین‌ها epicatechin-3-agallate اپی‌کاتشین و پروآنتوسیانیدین‌های دی‌مریک تری‌مریک و تترامریک است و این ترکیبات به‌عنوان عوامل ضدجهدش و ضدویروس شناخته شده‌اند. گزارش‌هایی در مورد استفاده از ترکیبات فنولیک انگور در جلوگیری از آترواسکلروز وجود دارد. شناخت فواید سلامتی کاتشین‌ها و پروسیانیدین‌ها منجر به استفاده از عصاره هسته انگور به‌عنوان مکمل غذایی گردیده است (۴). پروآنتوسیانیدین پلی‌فنول اصلی هسته انگور است که توانایی از بین بردن رادیکال‌های آزاد آب‌دوست را دارد. بنابراین، با توجه به مطالعات انجام گرفته در سال‌های اخیر فواید سلامتی عصاره هسته انگور به پروآنتوسیانیدین‌ها نسبت داده می‌شود (۵).

پروآنتوسیانیدین‌ها ترکیبات پلی‌فنولیک طبیعی هستند که به مقدار فراوان در میوه‌ها، سبزی‌ها، دانه‌ها، هسته‌ها، گل‌ها و پوست درخت وجود دارند. پروآنتوسیانیدین‌های هسته انگور، اولیگومرهای



شکل ۲ - شمای کلی از ساختمان پروسیانیدین‌ها.  
در صورتی که  $n > 1$  باشد پروسیانیدین اولیگومریک است.

می‌کند. تجمع پلاکتی که با افزایش رها شدن گونه‌های واکنش دهنده اکسیداتیو<sup>۱۴</sup> و تداخل بین پلاکت‌های خونی و دیواره رگ به وجود می‌آید، باعث آسیب به آندوتلیوم عروق می‌گردد. به نظر می‌رسد روند بیماری آترواسکلروز با اختلال در عملکرد آندوتلیال آغاز و با افزایش تجمع LDL اکسید شده در دیواره آندوتلیوم آسیب دیده ادامه می‌یابد. برداشت LDL اکسید شده توسط ماکروفاژهای بافتی منجر به تغییر شکل ماکروفاژها به سلول‌های کفی<sup>۱۵</sup> می‌گردد که تشکیل آن‌ها در دیواره سرخرگ‌ها باعث ضخیم شدن درونی‌ترین لایه غشا پوششی رگ‌ها و ایجاد زخم‌های رگ‌های چربی<sup>۱۶</sup> می‌گردد. به غیر از آن، پلاکت‌ها در پیشرفت بیماری توسط آزاد کردن عوامل رشد

## ■ نقش عصاره پروآنتوسیانیدینی هسته انگور GSPE<sup>۱۱</sup> در پیشگیری و کنترل بیماری‌های قلبی - عروقی

### □ عصاره پروآنتوسیانیدینی هسته انگور و اثر ضدپلاکتی

مرگ و میر در اثر بیماری عروق کرونر<sup>۱۲</sup> می‌تواند در نتیجه حوادث حاد ترومبوز و جدا شدن پلاک آترواسکلروزی ایجاد گردد. اگرچه علل فراوانی در پیشرفت آترواسکلروز نقش دارد، افزایش حساسیت پلاکت‌های خونی مهم‌ترین نقش را در مکانیزم بیماری دارد. در *in vitro* افزایش تجمع پلاکت‌های خونی<sup>۱۳</sup> در نتیجه افزایش حساسیت پلاکتی به آگونیست‌ها، در شروع و پیشرفت آترواسکلروز و وقوع حوادث ترومبوز شرکت

#### □ عصاره پروآنتوسیانیدینی هسته انگور GSPE و خصوصیت Scavenging رادیکال‌های آزاد

امروزه نظریه‌های جدیدی در مورد خواص عصاره پروآنتوسیانیدینی هسته انگور بر عملکرد قلبی و اثر حفاظتی آن مطرح شده است، به طوری همه اثرات را به خصوصیت Scavenging رادیکال‌های آزاد توسط پروآنتوسیانیدینها نسبت می‌دهند. به طور کلی، اساس فارماکولوژیک عمل فلاونوئیدها مربوط به خاصیت Scavenging رادیکال‌های آزاد است، با وجود این که عمل ضدپلاکتی، تعدیل کردن آنزیم‌های کلیدی آندوتلیال و اثر ماتریکس خارج سلولی دارند. توانایی آنتی‌اکسیدانی پروآنتوسیانیدین‌ها به رابط متقابل گروه فنولیک با اجزای آب‌دوست و آب‌گریز لیپوپروتئین LDL و احتمالاً به توانایی جلوگیری از فعالیت‌های آنزیم‌هایی مثل لیپو و سیکلواکسیژناز، فسفولیپاز A<sub>2</sub>، گلوکوتایون ردوکتاز، زانتین اکسیداز، NADPH اکسیداز مربوط می‌شود (۶). در مدل *in vitro*، GSPE توانایی از بین بردن رادیکال‌های آزاد وابسته به غلظت را دارد و باعث تولید آنیون‌های سوپراکسید، رادیکال هیدروکسیل و پراکسیل می‌گردد و در مقایسه با ویتامین C و E فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی‌تری را نشان می‌دهد (فعالیت آنتی‌اکسیدانی GSPE، ۵۰ برابر ویتامین E است) (۶، ۱).

#### □ فعالیت Scavenging رادیکال‌های آزاد توسط پروآنتوسیانیدین‌های هسته انگور و محافظت از مویرگ‌ها

پروآنتوسیانیدین‌ها فعالیت ضدپراکسیداسیون لیپیدی وابسته به دوز دارند. پروآنتوسیانیدین‌ها به علت خصوصیت شلاته کردن فلزات

مختلف و عوامل کیموتاکسی که تکثیر و مهاجرت سلول‌های ماهیچه‌ای نرم را تسریع می‌کند، شرکت می‌نمایند. بنابراین، کاهش فعالیت پلاکت به طور بالقوه گسترش و پیشرفت بیماری عروق کرونر را کاهش می‌دهد. مصرف روزانه ممانعت‌کننده‌های تشکیل پلاکت مثل آسپیرین پیشرفت آترواسکلروز را در مدل‌های حیوانی آهسته می‌کند. به طور مشابه، محصولات انگور مثل آب انگور و عصاره هسته انگور خصوصیت ممانعت‌کننده از ایجاد پلاکت دارند و به نظر می‌رسد که پیشرفت آتروما را در مدل‌های حیوانی با کلسترول بالای خون کاهش می‌دهد (۸).

#### □ عصاره پروآنتوسیانیدینی هسته انگور GSPE و خصوصیت ضدآترواسکلروزی

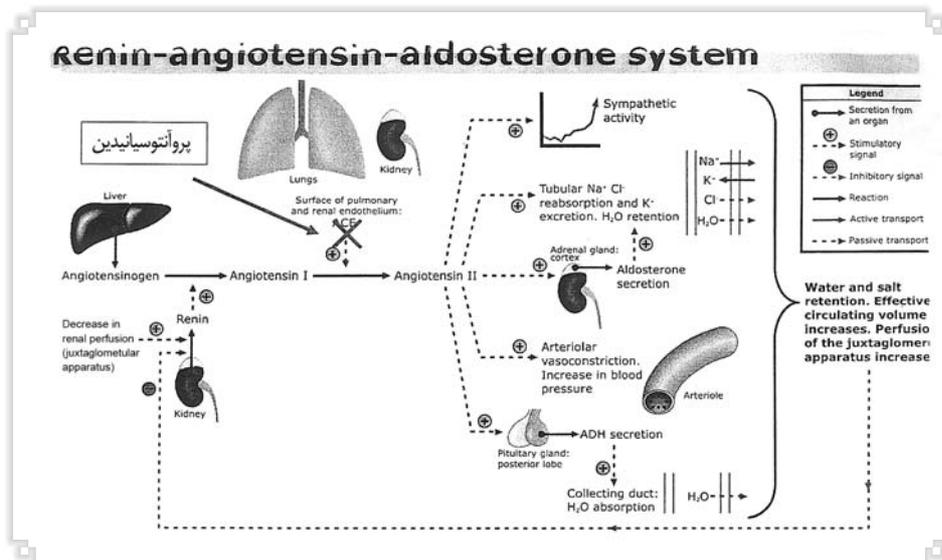
در سال ۱۹۸۷ فرضیه‌ای مطرح شد که اثر ضدآترواسکلروزی پروآنتوسیانیدین‌ها را با فعالیت سیستم رنین آنژیوتانسین مرتبط می‌دانست. Meunie و همکاران گزارش کردند که پروآنتوسیانیدین‌ها از آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین در *in vitro* جلوگیری می‌نمایند (۵). پس از آن Hernandez در سال ۱۹۹۸ نشان داد که *delapril*، به‌عنوان داروی ممانعت‌کننده از آنزیم مبدل آنژیوتانسین، وسعت زخم‌های آترواسکلروزی را در خرگوش‌های تغذیه شده با کلسترول کاهش می‌دهد. بنابراین، اثر ضدآترواسکلروزی پروآنتوسیانیدین‌ها تا حدی به علت ممانعت از آنزیم مبدل آنژیوتانسین می‌باشد (۵). همان طور که در شکل [۳] نشان داده شده است، پروآنتوسیانیدین‌ها اثر خود را بر آنزیم مبدل آنژیوتانسین اعمال می‌نمایند و از ایجاد آنژیوتانسین II جلوگیری می‌کنند.

بیشتر از واحدهای منومریک کاتشین فعالیت ضدپراکسیداسیون لیپیدی دارند. نتایج نشان می‌دهد که پروآنتوسیانیدین‌ها به جز غیرفعال کردن رادیکال‌های آزاد، به‌طور قوی و غیررقابتی، از عمل زانتین اکسیداز که ماشه آبشاری اکسی رادیکال است، جلوگیری می‌کند. پروآنتوسیانیدین‌ها به‌طور رقابتی از عمل آنزیم‌های پروتئولیک کلاژناز، الاستاز، هیالورونیداز، گلوکوسیداز و  $\beta$  گلوکورونیداز که در ترن‌اور ترکیبات ساختمانی اصلی ماتریکس خارج عروقی کلاژن، الاستین و اسید هیالورونیک درگیر است جلوگیری می‌کند (۷).

### ■ مروری بر مطالعات

#### □ مطالعات *in vivo* و *in vitro*

Hashim و همکاران (۸) در مطالعه *in vitro* (در پلاکت‌های انسانی) و *ex vivo* (در پلاکت‌های سگ) اثرات ترکیب عصاره‌های هسته انگور ( $^{17}\text{GSD}$ ) و پوست انگور ( $^{18}\text{GSK}$ ) بر کلاژن القاکننده تجمع پلاکت  $^{19}$  کل خون را ارزیابی کردند. در *in vitro* غلظت آستانه‌ای  $\text{GSD}$  با خون انکوبه شد و از تجمع پلاکت جلوگیری کرد اما تغییر معنی‌داری در تجمع پلاکت با غلظت آستانه‌ای  $\text{GSK}$  مشاهده نشده. در ترکیب این دو دوز،  $\text{GSD}$



شکل ۳ - سیستم رنین آنژیوتانسین و اثر بازدارنده پروآنتوسیانیدین‌ها بر ACE

و GSK و از تجمع پلاکت جلوگیری کرد. در مطالعه *ex vivo*، سگ‌ها با دوزهای آستانه‌ای GSD و GSK به تنهایی، ترکیب دو عصاره یا ترکیب دو عصاره با مخلوط آنزیم‌ها  $^{20}EB$  (برای افزایش فراهمی زیستی) به مدت ۸ روز تغذیه شدند. تجمع پلاکتی قبل و بعد از هر درمان و ۲۴ ساعت بعد از دوز نهایی اندازه‌گیری شد.

از بین گروه‌های اصلی پلی‌فنول‌ها که در آنالیز شیمیایی از عصاره‌های هسته انگور و پوست انگور به دست آمده است، فلاونول‌ها، آنتوسیانیدین‌ها و PGPF خصوصیات ضدپلاکتی دارند. نتایج مطالعه نشان داد که مصرف عصاره‌ها به تنهایی بر تجمع پلاکتی اثر نگذاشت، در حالی که مصرف توام عصاره‌ها از تجمع پلاکتی جلوگیری کرد. مصرف مخلوط آنزیم‌ها همراه با عصاره‌ها از تجمع پلاکتی جلوگیری کرد و این اثر تا ۲۴ ساعت ادامه داشت که نشان دهنده اثر ضدپلاکتی باقی مانده از دوز نهایی است.

یک توضیح ممکن برای افزایش اثر ضدپلاکتی مشاهده شده رابطه متقابل PGPF‌های ویژه در GSD با ترکیبات فنولیک GSK است. توضیح دوم اثر افزوده PGPF از GSD و GSK می‌باشد. مقدار یکی از PGPF و یا نسبت PGPF به یک یا چند گروه فنولیک در GSK ممکن است فعالیت پلاکتی را کاهش دهد. در این مطالعه، عصاره‌های درمانی که از مخلوط GSD و GSK تشکیل شده بود، اثر ضدپلاکتی را برای حداقل ۲۴ ساعت بعد از دوز نهایی حفظ کرد. برای درمان ضدپلاکتی مهم است که اثر سودمند آن تا زمان درمان تجویز شده بعدی حفظ گردد (۱۱-۷ ساعت)، مخصوصاً لازم است که اثر سودمند آن در سرتاسر صبح هنگامی که خطر حوادث ترمبوز قلبی - عروقی

در اوج اثرش قرار دارد، حفظ شود.

محصولات انگور، مثل آب انگور ارغوانی، دارای پلی‌فنول‌ها هم در هسته‌ها و هم در پوست انگور می‌باشند که خصوصیات ضدپلاکتی از خودشان نشان می‌دهند. به هر حال، قندهای موجود در آب انگور ارغوانی ممکن است برای برخی از گروه‌های جمعیتی مطلوب نباشد. عصاره هسته انگور و پوست انگور، که فواید سلامتی شبیه نوشابه‌های انگوری دارد، احتمالاً چاره دیگری برای اضافه کردن پلی‌فنول‌های انگور به رژیم غذایی است. عصاره‌های هسته انگور (GSD) و پوست انگور (GSK) ممانعت‌کننده‌های موثر پلاکتی هستند. به هر حال، پیشنهاد شده است هنگامی که دو پلی‌فنول با هم مصرف شوند، ممکن است به‌طور سینرژیک با هم رابطه متقابل داشته باشند و باعث افزایش اثرات ضد پلاکتی گردند (۸).

#### □ مطالعات حیوانی

مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۹ توسط Yama-koshi Jun و همکاران (۵) با هدف بررسی اثر ضدآترواسکلروزی عصاره پروآنتوسیانیدینی هسته انگور در خرگوش‌های تغذیه شده با رژیم پرکلسترول صورت گرفت. در خرگوش‌های تغذیه شده با رژیم پرکلسترول عصاره غنی از پروآنتوسیانیدین (۱/۰ درصد و ۱ درصد در رژیم [w/w]) بر پروفایل لیپیدی سرم به‌طور قابل توجهی تأثیر نگذاشت. سطح LDL کلسترول سرم و نسبت LDL به HDL در مدت ۶ هفته در گروه دریافت‌کننده پروآنتوسیانیدین ۱ درصد کاهش یافت ولی HDL کلسترول فقط در مدت ۸ هفته در گروه دریافت‌کننده پروآنتوسیانیدین

حفاظت وابسته به دوز GSPE را ارزیابی کرد. شاخص آترواسکلروز (درصدی از سرخرگ‌ها که با سلول‌های کفی پوشیده شده‌اند) توسط مکمل یاری این حیوانات با  $50 \text{ mg/kg}$  و  $100$ ، GSPE در ترکیب با رژیم پرکلسترول  $0/2$  درصد و  $10$  درصد روغن نارگیل، به ترتیب در حدود  $50$  و  $63$  درصد کاهش یافت. به دنبال مکمل یاری با  $50 \text{ mg/kg}$  و  $100$ ، GSPE کلسترول تام به ترتیب  $25$  و  $23$  درصد و سطح TG به ترتیب  $10$  و  $34$  درصد کاهش یافت (۹، ۱).

#### □ مطالعات انسانی

برای ارزیابی اثرات کپسول عصاره پلی فنولیک آنتی‌اکسیدان انگور بر فعالیت آنتی‌اکسیدانی کل سرم و سطوح ویتامین C و E در سال ۱۹۹۸ یک مطالعه بر روی  $20$  داوطلب جوان صورت پذیرفت. آزمایش شوندهگان دو کپسول حاوی  $300 \text{ mg}$  عصاره پروسیانیدین انگور یا دارونما به مدت  $5$  روز دریافت کردند. نمونه‌های خونی در ابتدا و انتهای مطالعه جمع‌آوری شدند و برای فعالیت آنتی‌اکسیدانی و سطوح ویتامین‌های C و E ارزیابی شدند.

دریافت مقادیر زیاد پلی فنول‌ها با کاهش وقوع CAD مرتبط است. این مطالعه نشان داد که دوز  $300 \text{ mg}$  پلی فنول‌ها باعث افزایش چشمگیری در فعالیت آنتی‌اکسیدانی کل سرم می‌گردد اما بر سطوح ویتامین C و E سرم اثری ندارد که قابل نسبت به تغییراتی در آنتی‌اکسیدان‌ها شناخته شده، ویتامین C و E، نمی‌باشد. بنابراین، مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها باید بخشی از رژیم روزانه افراد باشد قبل از این که به‌عنوان استراتژی درمانی

$0/1$  درصد به مقدار ناچیزی کاهش یافت. مصرف عصاره غنی از پروآنتوسیانیدین محتوای  $MDA^{21}$  آئورتی را کاهش داد و تعداد سلول‌های کفی شکل را که در اثر LDL اکسید شده در زخم‌های آترواسکلروزی به‌وجود آمده بودند، کاهش داد. این نتایج نشان داد که آنتی‌اکسیدان محلول در آب مانند پروآنتوسیانیدین‌ها، احتمالاً گونه‌های اکسیژن واکنش دهنده را در محلول‌های آبی مثل پلاسما و مایعات درون شبکه‌ای<sup>۲۲</sup> دیواره سرخرگ‌ها به دام می‌اندازند، بنابراین، از اکسیداسیون LDL جلوگیری می‌نماید. از طرفی، پروآنتوسیانیدین‌ها مقاومت پلاسما در برابر پراکسیداسیون لیپیدی را افزایش می‌دهد ولی در LDL تجمع نمی‌یابد. به نظر می‌رسد یک دوز  $0/25 \text{ gr/kg per d}$  پروآنتوسیانیدین ( $0/1$ ) درصد عصاره غنی از پروآنتوسیانیدین در غذا) برای افزایش خصوصیات آنتی‌اکسیدانی دیواره سرخرگ کافی باشد. نتایج نشان داد که پروآنتوسیانیدین و متابولیت‌های آنتی‌اکسیداتیو آن‌ها از اکسیداسیون LDL در دیواره سرخرگ جلوگیری می‌نمایند و به همین علت اثر ضدآترواسکلروزی دارند (۵).

مطالعه‌ای در مورد اثرات GSPE در مدل آترواسکلروز همستر انجام گرفت. مدل همستر به این علت انتخاب شد که این حیوان پروفایل لیپیدی شبیه انسان‌های هیپرکلسترولمی دارد. هنگامی که این حیوان با رژیم پرکلسترول،  $0/2$  درصد کلسترول و  $10$  درصد روغن نارگیل، به مدت  $10$  هفته تغذیه می‌شود سلول‌های کفی را که به‌عنوان شاخص حیاتی از مراحل اولیه آترواسکلروز است، نشان داد. بهبودی شاخص آترواسکلروز توسط GSPE در مدل آترواسکلروز همستر، توانایی

و عصاره پروآنتوسیانیدینی هسته انگور احتمالاً در شرایط اکسیداتیو موثر است (۶).

در آزمایش دیگری که در سال ۲۰۰۳ توسط Ward (۱۱) صورت گرفت اثر ویتامین C و پلی‌فنول‌های هسته انگور بر فشارخون و عملکرد آندوتلیال و استرس اکسیداتیو در افراد با فشارخون بالا مورد ارزیابی قرار گرفت. ۶۹ فرد با فشارخون بالا در این آزمایش شرکت کردند. آزمایش شونده‌گان یا  $50 \text{ mg/d}$  ویتامین C،  $10 \text{ mg/d}$  پلی‌فنول‌های هسته انگور را با هم یا دارونما دریافت کردند و فشارخون بعد از ۶ هفته اندازه‌گیری شد. استرس اکسیداتیو احتمالاً از طریق افزایش تولید رادیکال آزاد در دیواره سرخرگ‌ها در پاتوژنز فشارخون بالا و عملکرد نامناسب آندوتلیال شرکت می‌کند. نتایج این مطالعه نشان داد که ویتامین C فشارخون سیستول را کاهش می‌دهد ولی پلی‌فنول‌ها به‌طور قابل توجهی فشارخون را تغییر نمی‌دهند اما ترکیب ویتامین C و پلی‌فنول‌ها به‌طور قابل توجهی فشارخون سیستول و دیاستول را افزایش می‌دهد. وازودیلاسیون وابسته و غیروابسته به آندوتلیوم و نشانه‌های آسیب اکسیداتیو به‌طور معنی‌داری تغییر نیافت. در کل ترکیب ویتامین C و پلی‌فنول‌ها BP را افزایش می‌دهند اما تاکنون مکانیزم آن معین نشده است (۱۱).

اما در مطالعه دیگری که توسط Kappagoda (۱۲) و همکارانش در دانشگاه کالیفرنیا انجام گرفت، ۲۴ بیمار مرد و زن مبتلا به سندروم متابولیک را به سه گروه تقسیم کردند و  $30 \text{ mg}$  یا  $150 \text{ mg}$  عصاره هسته انگور یا دارونما دریافت کردند. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک هر شرکت‌کننده قبل و ۱۲ ساعت بعد از دریافت عصاره

در بیماری شناخته شود. مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها با کاهش خطر CAD و سایر بیماری‌های عروقی که با استرس اکسیداتیو مرتبط است، نقش مهمی در جلوگیری از مرگ ناگهانی دارد (۱۰).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۳ توسط Giovanni (۶) در ۲۴ مرد سالم سیگاری بالاتر از ۵۰ سال صورت گرفت تا معین کند آیا یک مخلوط فوق‌العاده استاندارد پلی‌فنول‌های به دست آمده از هسته‌های انگور و مخلوط با فسفاتیدیل کولین، می‌تواند وضعیت لیپوپروتئین‌ها و دفاع آنتی‌اکسیدانی پلاسما در مردان سیگاری را بهبود بخشد؟ افراد مورد آزمایش به مدت ۴ هفته، روزانه دو کپسول (هر کپسول حاوی  $75 \text{ mg}$  عصاره پروآنتوسیانیدینی هسته انگور) دریافت کردند. نمونه‌های خونی در ابتدا و انتهای مطالعه جمع‌آوری شد و از نظر لیپیدهای پلاسما و توانایی LDL برای اکسیداسیون ارزیابی گردید.

نتایج مطالعه نشان داد که در آزمایش شونده‌گان در طول درمان با عصاره هسته انگور تغییر معنی‌داری در سطوح کلسترول تام، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین با چگالی بالا، لیپوپروتئین با چگالی پایین مشاهده نشد اما مصرف طولانی مدت عصاره فنولیک استاندارد هسته‌های انگور، اکسیداسیون LDL در افراد سیگاری را کاهش داد. تمام نمایه‌های بررسی شده اکسیداسیون LDL تغییرات مطلوبی نشان دادند و غلظت نمایه اکسیداسیون LDL،  $^{23}\text{TBARS}$ ، در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. سیگاری‌ها به‌عنوان نمونه شرایط استرس اکسیداتیو انتخاب شدند تا بتوان اثرات محافظتی احتمالی فلاونوئیدها را بررسی کرد

بنابراین، GSPE، ممکن است در افراد با کلسترول بالا اثرات مطلوب سلامتی داشته باشد (۱۳). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۴ توسط Clifton (۱۴) به مدت ۴ هفته بر روی ۳۶ مرد و زن با خطر عروقی بالا انجام گرفت، اثر ۲gr/day، عصاره هسته انگور<sup>۳۴</sup> (۱ گرم پلی فنول) به تنهایی و یا با ۱gr/day، quercetin در ماست بر روی عملکرد عروقی، عملکرد آندوتلیال و درجه آسیب اکسیداتیو در مقایسه با گروه شاهد مورد ارزیابی قرار گرفت. دریافت GSE به تنهایی دیلاتاسیون وابسته به جریان خون (FMD)<sup>۲۵</sup> را در مقایسه با گروه شاهد به میزان ۱/۱ درصد بهبود بخشید (افرادی که در FMD اختلال دارند، احتمالاً در آنژیوگرافی بیماری کرونری دارند). هیچ اثری از ترکیب GSE با Quercetin مشاهده نشد. بنابراین پلی فنول‌های کافی از GSE جذب می‌شوند تا بر روی تولید اسید نیتریک در آندوتلیال اثر بگذارند و GSE می‌تواند بر عملکرد قلبی به‌طور مطلوبی اثر بگذارد (۱۴).

#### ■ نتیجه‌گیری

بیماری‌های قلب و عروق اصلی‌ترین علت مرگ و میر در دنیا هستند و عوامل خطر این بیماری به علت تغییر در شیوه زندگی رو به افزایش است. در ایران نیز شاهد افزایش روند مرگ و میر به علت بیماری‌های قلب و عروق هستیم. به‌طوری که این روند در ایران بسیار نگران‌کننده است. رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو نقش قابل توجهی را در این بیماری دارند. بر طبق مطالعات انجام گرفته آنتی‌اکسیدان‌های جدید می‌توانند بدن را در برابر

اندازه‌گیری شد. شرکت‌کنندگانی که عصاره هسته انگور دریافت کردند، کاهش معنی‌داری در سطوح فشارخون در مقایسه با گروه دریافت‌کننده دارونما داشتند. شرکت‌کنندگان در دو گروهی که عصاره هسته انگور دریافت کردند کاهش فشارخونشان به یک اندازه بود. میانگین کاهش در فشار سیستولیک ۱۲mmHg و میانگین کاهش در فشار دیاستولیک ۸mmHg بود. علاوه بر آن، گروهی که ۳۰۰mg عصاره هسته انگور دریافت کردند کاهشی در سطوح خونی LDL نشان دادند (۱۲).

مطالعه دیگری به منظور بررسی اثرات GSPE و niacin bound chromium در ۴۰ فرد هیپرتنسیونی انجام گرفت. شرکت‌کنندگان به ۴ گروه تقسیم شدند و در هر گروه ۱۰ آزمایش شونده قرار گرفتند که هر گروه یا دارونما یا ۲۰۰µg کرومیوم یا ۱۰۰mg عصاره هسته انگور یا ترکیب کرومیوم و عصاره هسته انگور دریافت کردند. بعد از ۸ هفته مکمل یاری نتایج زیر به دست آمد. ترکیب کرومیوم و GSPE، LDL را به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد کاهش داد. تغییرات معنی‌داری در سطح HDL یا TG در هیچ یک از گروه‌ها مشاهده شد. آزمایش شونده‌گانی که از مکمل GSPE استفاده کردند، کاهش بیشتری در سطح اتوانتی‌بادی‌های اکسیدکننده LDL مشاهده کردند (۵۰ درصد). البته، تغییرات قابل توجهی در سطوح هموسیستئین و فشارخون در این مطالعه مشاهده نشد. مکمل یاری (مکمل GSPE) در ترکیب با کرومیوم پیوند شده به نیاسین به‌طور قابل توجهی بر کلسترول گردش خون، LDL و آنتی‌بادی‌های اکسیدکننده LDL اثر می‌گذارد.

شود. تاکنون عوارض نامطلوبی از دریافت دوز مکمل این عصاره در انسان گزارش نشده است. کپسول‌های GSPE در دوزهای ۵۰mg و ۱۰۰mg در بازار موجود است که یک کپسول در روز به‌عنوان دوز سالم و غیرسمی در نظر گرفته شده است. با توجه به خواص مذکور برای این ماده به نظر می‌رسد شاید در آینده بتوان از این ترکیب به‌عنوان یک داروی مناسب برای کاهش هزینه‌های درمانی بیماری‌های قلبی - عروقی استفاده کرد اما جهت تهیه و تولید این دارو و به کارگیری آن در کلینیک هنوز مطالعات بیشتری لازم است.

آسیب اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد محافظت نمایند. از جمله آنتی‌اکسیدان‌های جدید می‌توان عصاره پروآنتوسیانیدینی هسته انگور را نام برد که مولکول قابل دسترس زیستی و یک Scavenger بالقوه رادیکال‌های آزاد است و خصوصیت محافظت قلبی نشان می‌دهد و فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن ۵۰ برابر ویتامین E است. بنابراین، مناسب است که عصاره هسته انگور را برای افرادی که دریافت منابع غنی از آنتی‌اکسیدان در آن‌ها ناچیز است (سالمندان، افراد سیگاری و افرادی که دریافت غذا در آن‌ها کم می‌باشد و افرادی که رژیم کاهش وزن دارند)، توصیه

#### زیرنویس‌ها

1. atherosclerosis
2. cardiomyopathy
3. hypertrophy
4. arrhythmias
5. Ventricular fibrillation
6. Ventricular tachycardia
7. post-ischemic
8. chemopreventive
9. High-pressure liquid chromatography
10. Gas chromatography-mass spectrometry
11. Grape seed proanthocyanidin extract
12. CAD
13. Platelet aggregation (PA)
14. reactive oxidative species
15. Foam cell
16. fatty streak
17. Extract of grape seed
18. Extract of grape skin
19. Platelet aggregation (PA)
20. Enzyme blend
21. Aortic malondialdehyde
22. interstitial
23. Thiobarbituric acid reactive substances
24. GSE
25. flow mediated dilatation

#### منابع

1. Parsa DA. Heart disease and economic burden in developing and developed countries: A Cost Analysis of Coronary Heart Disease in the United Kingdom & Iran. Singapore: Regional Conference on Cost-effective Healthcare. 2006; 28-31.
2. Vigna GB. Effect of a standardized grape seed extract on low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in heavy smokers. *Metab* 2003; 52 (10): 1250-1257.
3. Clifton PM. Effect of grape seed extract and quercetin on cardiovascular and endothelial parameters in high-risk subjects. *J Biomed Biotech* 2004; 5: 272-278.