Original Article

Evaluation of the Protective Effects of Resveratrol in Reducing Inflammatory Factors after Coronary Artery Bypass Graft Surgery

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی بوشهر

CrossMarck

doi 10.61882/ismj.28.4.744

Rahimeh Rahimi [1], Mehdi Sadeghi [2*], Ali Movahed [1]

[1] Department of Biochemistry, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN
[2] Department of Physiology, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

Abstract

Background: With its antioxidant and anti-inflammatory properties, resveratrol has significant protective effects on the heart. Despite the numerous therapeutic effects of resveratrol in traditional medicine, its anti-inflammatory effects are not conclusively approved. Therefore, the aim of this study is to investigate the protective effects of resveratrol in reducing inflammatory factors in patients after coronary artery bypass graft surgery.

Materials and Methods: The present study was conducted as a case-control study on 60 patients presenting to Bushehr Heart Center who underwent coronary artery bypass grafting. Patients were divided into a control and intervention group. The control group consisted of patients who underwent CABG surgery without receiving resveratrol, whereas the intervention group included patients who received resveratrol capsules at a dose of 250 mg twice daily, following the surgery. Resveratrol administration in the intervention group continued for 60 days from the tenth day post-surgery. At the beginning and end of the study, 10 mL of blood was collected from all patients in both groups to assess the blood levels of inflammatory factors.

Results: The results showed that the changes in serum levels of C-reactive protein, interleukin-6 and erythrocyte sedimentation rate were greater in the intervention group compared to the control group. Accordingly, the mean levels of these inflammatory factors decreased more in the intervention group than in the control group. Although the changes in white blood cell count were greater in the intervention group compared to the control group, this difference was not statistically significant.

Conclusion: Resveratrol as a strong antioxidant improved heart function and decreased inflammatory factors in the studied patients.

Keywords:
Antioxidant
Cardiovascular disease
Resveratrol
Inflammatory factors

***Corresponding author**
Mehdi Sadeghi
m.sadeghi@bpums.ac.ir

Ethical code
IR.BPUMS.REC.1403.026

Received: 2025/11/04
Accepted: 2025/12/24

دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی و درمانی بوشهر

CrossMarck

10.61882/ismj.28.4.744

مقاله پژوهشی

بررسی اثرات محافظتی رزوراترول در کاهش فاکتورهای التهابی بعد از جراحی پیوند بای‌پس عروق کرونر

رحیمه رحیمی [۱]، مهدی صادقی [۲*]، علی موحد [۱]

[۱] گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
[۲] گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

چکیده

زمینه: رزوراترول دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی بوده و اثرات محافظتی چشمگیری بر قلب دارد. با وجود اثرات درمانی متعدد رزوراترول در طب سنتی، در رابطه با اثرات ضدالتهابی آن، تفاوت‌هایی در یافته‌های مطالعات مختلف مشاهده می‌شود. لذا هدف این مطالعه بررسی اثرات محافظتی رزوراترول در کاهش فاکتورهای التهابی در بیماران بعد از جراحی پیوند بای پس عروق کرونر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر به‌صورت مورد- شاهدی بر روی ۶۰ بیمار مراجعه‌کننده به مرکز قلب بوشهر که تحت عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر (CABG) قرار گرفته بودند، انجام شد. بیماران به دو گروه کنترل و مداخله تقسیم شدند. گروه کنترل بیمارانی بودند که تحت عمل جراحی CABG قرار گرفتند و بدون مصرف رزوراترول بودند در صورتیکه گروه مداخله بیمارانی بودند که پس از جراحی، روزانه دو بار رزوراترول را به‌صورت کپسول‌های ۲۵۰ میلی‌گرمی دریافت نمودند. مصرف رزوراترول در گروه مداخله از روز دهم پس از جراحی به‌مدت ۶۰ روز ادامه یافت. در ابتدا و پایان مطالعه از تمامی بیماران در هر دو گروه، ۱۰ سی‌سی خون گرفته شد و برای بررسی سطح خونی فاکتورهای التهابی مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تغییرات سطح سرمی پروتئین واکنشگر C، اینترلوکین- ۶ و سرعت رسوب گلبول‌های قرمز خون در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل بیشتر بود. بر همین اساس میانگین این فاکتورهای التهابی در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل کاهش بیشتری نشان داد. تغییرات تعداد گلبول‌های سفید خون در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل اگرچه بیشتر بود اما این تفاوت معنی‌دار نمی‌باشد.

نتیجه‌گیری: رزوراترول به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی موجب بهبود عملکرد قلب و کاهش فاکتورهای التهابی در بیماران مورد مطالعه گردید.

واژگان کلیدی
آنتی‌اکسیدان
بیماری قلبی- عروقی
رزوراترول
فاکتورهای التهابی

***نویسنده مسئول**
مهدی صادقی
m.sadeghi@bpums.ac.ir

کد اخلاق
IR.BPUMS.REC.۱۴۰۳.۰۲۶

دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۱۳
پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۰۳

پیام کلیدی: رزوراترول که در بسیاری از مواد غذایی از جمله انواع انگور، توت‌ها، آلو و مغز بادام‌زمینی وجود دارد دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی بوده و با کاهش التهاب و فاکتورهای التهابی می‌تواند در بهبود شرایط و ارتقاء سلامت بیماران قلبی- عروقی به‌ویژه افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر مؤثر باشد.

مقدمه

در سال‌های اخیر تغییر در سبک زندگی و الگوی تغذیه به همراه افزایش سرعت سالمندی، ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی را بصورت چشمگیری افزایش داده است. این بیماری‌ها شامل طیف گسترده‌ای از اختلالات، ازجمله بیماری عروق کرونر، سکته قلبی، آنژین صدری، نارسایی قلبی و همچنین بیماری‌های عروق مغزی مانند سکته مغزی، حملات ایسکمیک‌گذرا و بیماری شریان محیطی می‌باشند (۱). در این میان، بیماری عروق کرونر به‌عنوان یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر در جوامع صنعتی شناخته شده و پیش‌بینی می‌شود که در آینده به‌عنوان بیماری غالب در سطح جهانی مطرح باشد. مطالعات نشان می‌دهند که تقریباً تمامی حملات قلبی به‌دلیل آترواسکلروز عروق کرونر می‌باشد که در آن رسوب کلسترول و کلسیم در دیواره شریان‌ها موجب سختی و تنگی عروق می‌شود. این تغییرات، با کاهش جریان خون عضله قلب، منجر به بروز حمله یا سکته قلبی می‌گردد (۲).

جراحی بای‌پس عروق کرونر (CABG)[1] یکی از مؤثرترین روش‌های درمانی برای بیماری عروق کرونر قلب محسوب می‌شود. این جراحی با بهبود جریان خون قلب، خطر بروز انفارکتوس میوکارد را کاهش داده (۳) و تأثیر بسزایی در رفع تنگی عروق کرونر دارد. علاوه‌بر آن، با کاهش ایسکمی میوکارد و علائم آنژین صدری، کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشیده و طول عمر آنان را افزایش می‌دهد. با این‌حال، یکی از مهم‌ترین عوارض این جراحی، آسیب ایسکمیک ناشی از خون‌رسانی مجدد بوده که می‌تواند به بروز مشکلات جدی پس از عمل، از جمله آسیب میوکارد، منجر شود. این آسیب، میوکارد را مستعد التهاب و استرس اکسیداتیو نموده و می‌تواند پیامدهای ناگواری در پی داشته باشد (۴). التهاب مزمن ناشی از این فرآیند، ممکن است طیف وسیعی از عوارض فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی، ازجمله آریتمی‌های دهلیزی و بطنی، حملات قلبی، سکته مغزی و در موارد شدید، مرگ را به دنبال داشته باشد (۵).

مطالعات متعددی ارتباط میان التهاب و فاکتورهای پلاسمایی التهاب را با بروز حوادث قلبی- عروقی تأیید نموده‌اند. یکی از مهم‌ترین این فاکتورها، پروتئین واکنشگر C (CRP)[2] است که به‌عنوان یک نشانگر قوی، حساس و مستقل، نقش مستقیمی در ایجاد التهاب، تخریب عروق و بیماری‌های قلبی- عروقی ایفا می‌نماید. شواهد بالینی نشان داده‌اند که CRP یک پیش‌بینی‌کننده مستقل برای بیماری عروق کرونر قلب محسوب می‌شود (۶). ازاین‌رو، هرگونه مداخله‌ای که موجب کاهش این شاخص التهابی شود می‌تواند خطر وقوع حوادث قلبی- عروقی را کاهش دهد (۷). یکی دیگر از شاخص‌های التهابی مهم، اینترلوکین- ۶ (IL-6)[3] بوده که در مکانیسم‌های التهابی ازجمله فرآیند آترواسکلروتیک نقش داشته و نشانگر آسیب اندوتلیال عروقی محسوب می‌شود. به‌نظر می‌رسد که سطح بالای IL-6 فرد را مستعد ابتلا به انفارکتوس میوکارد می‌نماید (۸). بر همین اساس، کاهش سطح اینترلوکین-۶ به‌عنوان یک راهکار بالقوه برای کاهش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی پیشنهاد شده است (۹). از دیگر شاخص‌های مرتبط با التهاب، می‌توان به اندازه‌گیری سرعت رسوب گلبول‌های قرمزخون (ESR)[4] اشاره کرد که شاخصی غیرمستقیم برای ارزیابی وجود التهاب و همچنین تخمین شدت آن در بدن می باشد. اگرچه

[1] Coronary artery bypass graft

[2] C- reactive protein

[3] Interleukin-6

[4] Erythrocyte sedimentation rate

این تست برای بیماری‌های التهابی و کرونری اختصاصی نیست، اما افزایش آن می‌تواند نشان‌دهنده وضعیت التهابی و احتمال انسداد عروق باشد (۱۰ و ۱۱)، علاوه‌بر این، مطالعات گذشته افزایش تعداد گلبول‌های سفید خون (WBC) را در شرایط التهابی با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی، سکته مغزی و مرگ‌ومیر مرتبط دانسته‌اند (۱۲).

تحقیقات گسترده‌ای که به بررسی نقش استرس اکسیداتیو و التهاب در پاتوفیزیولوژی عوارض پس از جراحی بای‌پس عروق کرونر پرداخته‌اند، استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی را به‌عنوان رویکردی پیشگیرانه و درمانی مورد توجه قرار داده‌اند. یکی از راه‌کارهای مؤثر برای استفاده از داروهای آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی ایمن با پتانسیل درمانی بالا، سمیت کمتر و حداقل عوارض جانبی، بهره‌گیری از گیاهان دارویی و ترکیبات طبیعی است که می‌توانند در زمینه پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی- عروقی، جایگزین مناسبی برای داروهای صناعی باشند. بر خلاف بسیاری از داروهای صناعی که با عوارض جانبی بالا و هزینه‌های قابل‌توجه همراه هستند (۱۳)، این ترکیبات از نظر اقتصادی مقرون به‌صرفه بوده و می‌توانند از بار مالی تحمیل‌شده بر بیماران بکاهند. رزوراترول یک پلی‌فنول با ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدآترواسکلروز، ضدفشارخون، ضدآپوپتوز و ضدالتهابی است (۱۴ و ۱۵) که می‌تواند نقش محافظتی بالقوه‌ای در برابر بیماری‌های قلبی- عروقی ایفا کند (۱۶). این ترکیب در بسیاری از مواد غذایی ازجمله انواع انگور، توت‌ها، آلو و مغز بادام‌زمینی وجود دارد. تحقیقات نشان داده‌اند که رزوراترول می‌تواند سطح کلسترول تام، LDL[5]، VLDL[6]، اسیدهای چرب آزاد و تری‌گلیسیرید را که از عوامل خطر آترواسکلروز می‌باشند را کاهش، و سطح HDL[7] را افزایش دهد (۱۷). بر اساس این یافته‌ها، رزوراترول به‌عنوان یک کاندیدای مناسب برای کاهش خطر تصلب شرائین شناخته شده که می‌تواند با کاهش عوامل خطر آترواسکلروز عملکرد اندوتلیال عروق را بهبود بخشیده و با استفاده از اثرات ضدالتهابی به ارتقاء سلامت عروقی کمک نماید (۱۸).

اگرچه گزارش‌های متعددی در مورد اثرات دارویی رزوراترول در طب سنتی وجود دارد، اما در رابطه با اثرات ضدالتهابی آن، تفاوت‌هایی در یافته‌های مطالعات مختلف مشاهده می‌شود. علاوه‌بر این، از آنجایی که برای تأیید و تصدیق ادعای طب سنتی مبنی بر اثر ضدالتهابی رزوراترول و نقش آن در کاهش بیماری‌های قلبی- عروقی، نیاز به شواهد و مستندات بیشتر و معتبرتری می‌باشد و نیز با توجه‌به اهمیت پیشگیری و درمان این نوع بیماری‌ها به‌عنوان یکی از دغدغه‌های اصلی بشر، هدف از این پژوهش، بررسی اثر رزوراترول بر سطح فاکتورهای التهابی CRP، IL-6، ESR و تعداد WBC، به‌عنوان فاکتورهای خطر آترواسکلروز در بیماران قلبی- عروقی که در مرکز قلب بوشهر تحت جراحی بای پس عروق کرونر قرار گرفته بودند، می‌باشد.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه

مطالعه حاضر به صورت مورد- شاهدی بر روی بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی که به مرکز قلب بوشهر مراجعه کرده و معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند، انجام شد. به‌منظور رعایت

[5] Low-density lipoprotein

[6] Very-low-density lipoprotein

[7] High-density lipoprotein

اصول اخلاقی، این پژوهش پس از دریافت تأییدیه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بوشهر با کد اخلاق: IR.BPUMS.REC.۱۴۰۳.۰۲۶ و پس از اخذ رضایت آگاهانه از تمامی بیماران اجرا گردید.

افراد مورد مطالعه

در این مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی در بازه سنی ۳۰ تا ۷۰ سال که تشخیص بیماری آن‌ها پس از معاینه توسط متخصص قلب تأیید شده بود و تحت عمل CABG قرار گرفته بودند، با استفاده از روش نمونه‌گیری آسان و در دسترس انتخاب شدند. این بیماران به دو گروه کنترل و گروه مداخله تقسیم شدند: گروه کنترل (۳۰ نفر) بیمارانی بودند که پس از جراحی رزوراترول دریافت نکردند و گروه مداخله (۳۰ نفر) بیمارانی بودند که پس از جراحی روزانه دو بار رزوراترول را به‌صورت کپسول‌های ۲۵۰ میلی‌گرمی (قرص تجاری Maacio، ساخت کانادا با خلوص ۹۸ درصد) دریافت نمودند. مصرف رزوراترول در گروه مداخله از روز دهم پس از جراحی و پس از ترخیص از بیمارستان آغاز شد و به‌مدت ۶۰ روز ادامه یافت. در ابتدا و پایان مطالعه از تمامی بیماران در هر دو گروه ۱۰ سی‌سی خون وریدی گرفته شد و برای بررسی سطح خونی فاکتورهای التهابی مورد ارزیابی قرار گرفت.

اندازه‌گیری سطح سرمی CRP

میزان CRP سرم به صورت کمی و با روش ایمونوتوربیدیمتری[8] با حساسیت بالا، با استفاده از کیت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. در این روش، CRP موجود در نمونه بیمار با آنتی‌بادی‌های حساس‌شده علیه CRP انسانی واکنش داده و کمپلکس ایمنی تشکیل می‌دهد که منجر به ایجاد کدورت در نمونه می‌شود. میزان این کدورت با غلظت CRP در نمونه بیمار رابطه مستقیم دارد (۱۹). این پروتئین به‌طور طبیعی در سرم افراد سالم در مقادیر کم وجود دارد اما در شرایط التهابی حاد همانند عفونت‌های باکتریایی، آسیب‌های بافتی و عفونت‌های پس از جراحی، غلظت آن به‌سرعت افزایش می‌یابد. ازاین‌رو، اندازه‌گیری سطح سرمی آن به‌عنوان یک شاخص مهم در شناسایی و پایش روند درمان بیماری‌های عفونی، روماتیسم حاد و التهاب‌های روده‌ای و معده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد.

اندازه‌گیری سطح سرمی IL-6

سطح سرمی IL-6 با استفاده از کیت Human Interleukin-6 ELISA ساخت شرکت Zellbio آلمان و به روش الایزا (ELISA) توسط دستگاه تمام اتوماتیک Dynex ساخت آمریکا اندازه‌گیری شد. در این روش، سنجش IL-6 با استفاده از پلیت ۹۶ چاهکی انجام گرفت که ردیف اول آن برای استانداردها و سایر چاهک‌ها برای نمونه‌های بیماران اختصاص داشت. روش انجام آزمایش به این ترتیب بود که ابتدا ۴۰ میکرولیتر از هر نمونه در چاهک مربوطه ریخته شد. سپس، ۱۰ میکرولیتر از آنتی‌بادی اختصاصی IL-6 به هر چاهک اضافه گردید و آنگاه پلیت به‌مدت یک ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. پس از انکوباسیون، پلیت ۵ بار با دستگاه، شستشو داده شد و محلول شستشوی باقی‌مانده تخلیه گردید. در مرحله بعد، ۱۰۰ میکرولیتر محلول کروموژن به هر چاهک اضافه شد و پلیت به‌منظور ایجاد رنگ، به‌مدت معین در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و محیط تاریک نگهداری شد. در نهایت، ۵۰ میکرولیتر محلول STOP برای متوقف کردن واکنش اضافه گردید و بلافاصله پس از آن جذب نوری پلیت در طول موج ۴۵۰ نانومتر اندازه‌گیری شد (۲۰).

[8] Assay Immunoturbidimetric

شمارش WBC

آزمایش WBC به‌عنوان بخشی از آزمایش CBC با استفاده از دستگاه سل کانتر (Sysmex XP 300) بر روی نمونه خون وریدی انجام شد. در این بررسی، تعداد گلبول‌های سفید خون در تمامی بیماران اندازه‌گیری شد. محدوده طبیعی تعداد گلبول‌های سفید، بین ۴۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ سلول در هر میلی‌لیتر خون در نظر گرفته شد.

اندازه‌گیری ESR

ESR با استفاده از دستگاه سدیمان آنالایزر LENA ساخت کمپانی LINEAR اسپانیا اندازه‌گیری شد. این آزمایش بر روی نمونه خون وریدی انجام گرفت و میزان رسوب گلبول‌های قرمز طی یک ساعت پس از خون‌گیری ثبت و تحلیل شد.

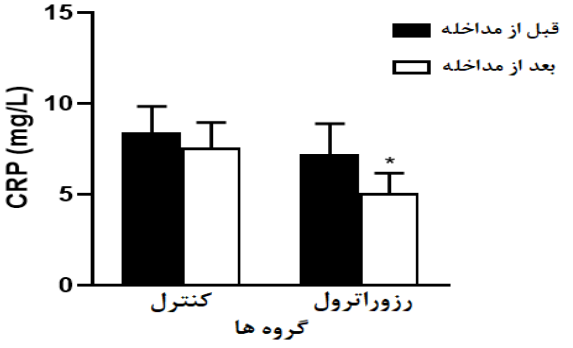
تجزیه و تحلیل آماری

نتایج بدست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۴ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای تحلیل آماری داده‌ها، از آزمون تی دو نمونه مستقل (جهت مقایسه گروه‌ها در هر زمان)، آزمون تی زوجی (برای مقایسه متغیرها قبل و بعد از مصرف رزوراترول) و تحلیل کوواریانس اندازه‌گیری مکرر (برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها) استفاده شد. مقدار P<۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد و داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (Mean ± SEM) گزارش شدند.

یافته‌ها

اثر رزوراترول بر سطح CRP

نتایج تحلیل آماری نشان داد که در گروه کنترل، میانگین CRP قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری نداشت (P=۰/۸۱). اما در گروه مداخله، قبل از مصرف رزوراترول و بعد از مصرف رزوراترول اختلاف معنی‌داری (P=۰/۰۱۱) در سطح سرمی این فاکتور التهابی دیده شد (نمودار ۱). همچنین نتایج تحلیل آماری نشان داد که تغییرات این فاکتور در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده و این تفاوت معنی‌دار (P=۰/۰۱۳) می‌باشد (نمودار ۵). این تغییرات تأیید می‌نمایند که میانگین CRP در گروه مداخله کاهش بیشتری داشته است.

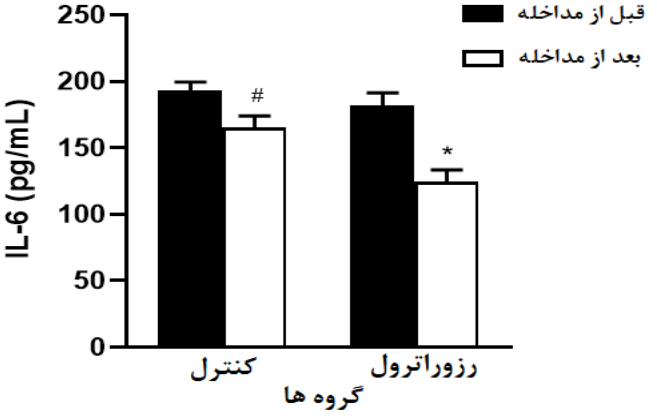


شکل ۱. مقایسه سطح CRP قبل از مداخله و بعد از مداخله در گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده رزوراترول. نتایج تحلیل آماری نشان داد که در گروه کنترل، میانگین CRP قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری نداشت. اما در گروه مداخله، قبل از مصرف رزوراترول و بعد از مصرف رزوراترول اختلاف معنی‌داری در میانگین CRP دیده شد.
* P=۰/۰۱۱ تفاوت معنی‌دار قبل و بعد از مداخله در گروه دریافت‌کننده رزوراترول

Fig 1. Comparison of the level of CRP before and after intervention in the control group and in the resveratrol recipient group. The results of statistical analysis showed that in the control group, the mean CRP before and after intervention did not differ significantly. However, in the intervention group, a significant difference was observed in the mean CRP before and after resveratrol consumption.
*p=0.011 Significant difference before and after intervention in the group receiving resveratrol

اثر رزوراترول بر سطح IL-6

نتایج مقایسه سطح سرمی IL-6 در گروه کنترل، قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری را نشان داد (P=۰/۰۳۲). همچنین آزمون تی زوجی نتایج نشان داد که در میانگین سطح سرمی IL-6 درگروه مداخله قبل و بعد از مصرف رزوراترول اختلاف معنی‌داری (P=۰/۰۱۳) وجود دارد (نمودار ۲). علاوه‌بر آن، مقایسه تغییرات این فاکتور بین دو گروه نشان داد که تغییرات آن در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل بیشتر و معنی‌دار (P=۰/۰۴۱) می‌باشد (نمودار ۵). این تغییرات کاهش بیشتر IL-6 را در گروه مداخله تأیید می‌نماید.

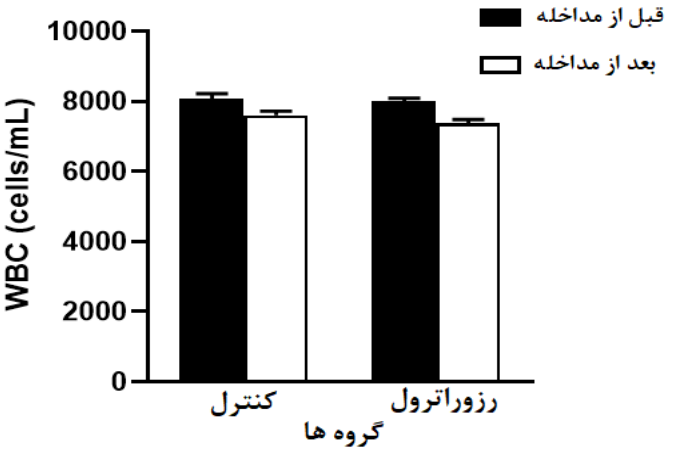


شکل ۲. تغییرات سطح IL-6 قبل از مداخله و بعد از مداخله در گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده رزوراترول. مقایسه سطح سرمی IL-6 در گروه کنترل، قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری را نشان داد. همچنین نتایج نشان داد که در میانگین سطح سرمی این فاکتور درگروه مداخله قبل از مصرف رزوراترول و بعد از مصرف رزوراترول اختلاف معنی‌داری وجود دارد.
#P=۰/۰۳۲ تفاوت معنی‌دار قبل و بعد از مداخله در گروه کنترل
*P=۰/۰۱۳ تفاوت معنی‌دار قبل و بعد از مداخله در گروه دریافت‌کننده رزوراترول

Fig 2. Changes in IL-6 level before and after intervention in the control group and the resveratrol-receiving group. Comparison of serum level of IL-6 in the control group, before and after intervention showed a significant difference. The results also showed that there was a significant difference in the mean serum level of this factor in the intervention group before and after resveratrol consumption.
#p=0.032 Significant difference before and after intervention in the control group
*P=0.013 Significant difference before and after intervention in the group receiving resveratrol

اثر رزوراترول بر شمارش WBC

آنالیز نتایج نشان داد که در تعداد WBC بیماران گروه کنترل، قبل از مداخله و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری دیده نمی‌شود (P=۰/۲۹۲). به‌طور مشابه، در بیماران گروه مداخله نیز قبل از مصرف رزوراترول و بعد از مصرف آن، اختلاف معنی‌دار آماری (P=۰/۳۶۳) در تعداد WBC مشاهده نشد (نمودار ۳). نتایج تحلیل اندازه‌گیری تکراری با فاکتور گروه نیز نشان داد که تغییرات WBC در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده اما معنی‌دار (P=۰/۲۸۲) نمی‌باشد (نمودار ۵).

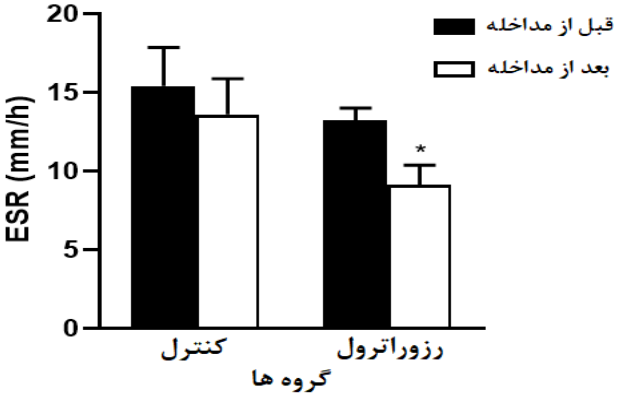


شکل ۳. مقایسه تعداد WBC قبل از مداخله و بعد از مداخله در گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده رزوراترول. آنالیز نتایج نشان داد که در تعداد گلبول‌های سفید بیماران گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده رزوراترول، قبل از مداخله و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری آماری مشاهده نشد.

Fig 3. Comparison of WBC count before and after intervention in the control group and the group receiving resveratrol. Analysis of the results showed that there was no statistically significant difference in the white blood cell count of patients in the control group and the group receiving resveratrol before and after intervention.

اثر رزوراترول بر ESR

اندازه‌گیری ESR در گروه کنترل، قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (P=۰/۴۷۶). برخلاف آن، اندازه‌گیری این پارامتر در گروه مداخله، قبل از مصرف رزوراترول و بعد از مصرف آن از لحاظ آماری معنی‌دار (P=۰/۰۳۶) بود (نمودار ۴). علاوه بر آن، نتایج آزمون آماری نشان داد که تغییرات ESR در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده و این تفاوت معنی‌دار (P=۰/۰۴۳) می‌باشد (نمودار ۵).

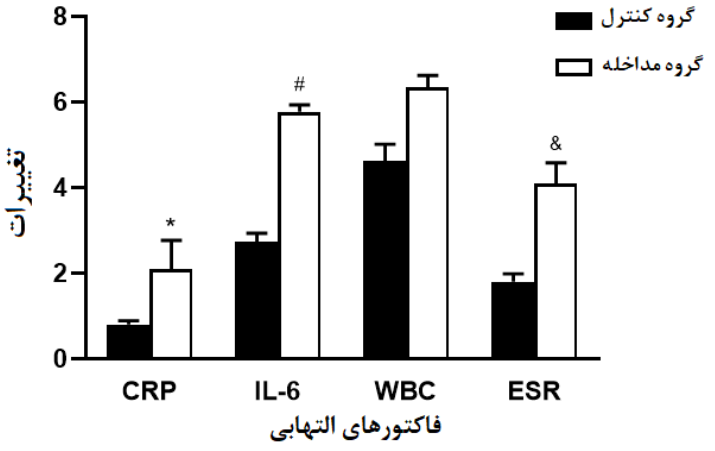


نمودار ۴. تغییرات ESR قبل از مداخله و بعد از مداخله در گروه کنترل و گروه دریافت کننده رزوراترول. اندازه‌گیری ESR در گروه کنترل، قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. بر خلاف آن، اندازه‌گیری این پارامتر در گروه مداخله، قبل از مصرف رزوراترول و بعد از مصرف آن از لحاظ آماری معنی‌دار بود.

*P=۰/۰۳۶ تفاوت معنی‌دار قبل و بعد از مداخله در گروه دریافت‌کننده رزوراترول

Fig 4. Changes in ESR before and after intervention in the control group and the resveratrol recipient group. Measurement of ESR in the control group did not show a significant difference before and after intervention. On the contrary, measurement of this parameter in the intervention group before and after resveratrol intake was statistically significant.

*P=0.036 Significant difference before and after intervention in the group receiving resveratrol



نمودار ۵. مقایسه تغییرات فاکتورهای التهابی (CRP، IL-6، WBC و ESR) در دو گروه مورد مطالعه. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که تغییرات CRP، IL-6 و ESR در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده و این تفاوت معنی‌دار می‌باشد. همچنین تغییرات WBC در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل اگر چه بیشتر بود اما این تفاوت معنی‌دار نمی‌باشد.

*P=۰/۰۱۳ تفاوت معنی‌دار تغییرات CRP بین گروه کنترل و مداخله

#P=۰/۰۴۱ تفاوت معنی‌دار تغییرات IL-6 بین گروه کنترل و مداخله

&P=۰/۰۴۳ تفاوت معنی‌دار تغییرات ESR بین گروه کنترل و مداخله

Fig 5) Comparison of changes in inflammatory factors (CRP, IL-6, WBC and ESR) in the two study groups. Statistical analysis showed that changes in CRP, IL-6 and ESR were greater in the intervention group than in the control group and this difference was significant. Also, although changes in WBC were greater in the intervention group than in the control group, but this difference was not significant.

*P=0.013 Significant difference in CRP changes between the control and intervention groups

#P=0.041 Significant difference in IL-6 changes between the control and intervention groups

&P=0.043 Significant difference in ESR changes between the control and intervention groups

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تغییرات CRP، IL-6 و ESR در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل به‌طور قابل‌توجهی بیشتر بوده و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد. علاوه‌بر آن، تغییرات WBC در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل اگر چه بیشتر بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود.

آترواسکلروز یکی از بیماری‌های مهم و چالش برانگیز بوده که در حال حاضر به‌عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ‌ومیر به‌ویژه در جوامع صنعتی مورد توجه قرار گرفته و از علل عمده ناتوانی و از کار افتادگی در سطح جهانی محسوب می‌شود. عوامل مختلفی در بروز این بیماری نقش دارند که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به وراثت، اختلال در متابولیسم لیپیدها و اکسیداسیون آن‌ها، رژیم غذایی نامناسب، کم‌تحرکی، چاقی، مصرف سیگار، فشار خون بالا، عوامل التهابی و انعقادی اشاره کرد. مطالعات متعددی بر نقش التهاب در تصلب شرایین و آتروترومبوز و ارتباط آن با بیماری‌های قلبی-عروقی تأکید دارند. به همین دلیل، توجه به نشانگرهای التهابی به‌عنوان یکی از راهکارهای مهم در شناسایی عوامل خطر بیماری‌های قلبی- عروقی مورد توجه قرار گرفته است. این فاکتورها نقش قابل‌توجهی در تشخیص و پیش‌آگهی این بیماری‌ها دارند و می‌توانند به بهبود راهبردهای درمانی کمک کنند (۲۱). به همین علت در پژوهش حاضر به‌منظور ارزیابی روند درمان بیماران CABG و ارائه اطلاعات دقیق‌تر برای مدیریت این بیماران، فاکتورهای التهابی CRP، IL-6، WBC و ESR مورد بررسی قرار گرفت.

CRP یک فاکتور التهابی است که به‌طور طبیعی و در مقادیر کم در سرم افراد سالم وجود دارد اما در شرایط

التهابی و آترواسکلروز غلظت آن به‌سرعت افزایش می‌یابد. به همین جهت اندازه‌گیری سطح سرمی آن به‌ویژه در حین درمان نقش مهمی در پایش روند بهبودی و پیش‌بینی وضعیت بیماران دارد. در این راستا، توحیدی و همکاران، اندازه‌گیری سطح سرمی CRP را به‌عنوان یک نشانگر التهابی مؤثر برای شناسایی افراد در معرض خطر بیماری‌های قلبی-عروقی پیشنهاد نمودند. آن‌ها همچنین گزارش دادند که افزایش غلظت CRP ارتباط معناداری با بیماری‌های ایسکمیک قلبی دارد (۲۲). به‌طور مشابه، مطالعات دیگری که به بررسی رابطه نشانگرهای التهابی با شدت درگیری عروق کرونر پرداخته‌اند، نشان دادند که در میان نشانگرهای التهابی تنها CRP ارتباط مستقیمی با شدت درگیری عروق کرونر داشته است (۲۳). دیگر فاکتور التهابی IL-6 می‌باشد که به‌عنوان یک سایتوکاین پیش‌التهابی بوده و سطح سرمی آن در شرایطی مانند آترواسکلروز و انفارکتوس میوکارد افزایش می‌یابد (۸). پژوهشگران نشان داده‌اند که غلظت سرمی IL-6 با شدت اختلال عملکرد بطن چپ ارتباط مستقیم داشته و نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های قلبی- عروقی ایفا می‌کند (۲۴). علاوه‌بر آن، تحقیقات مشابه دیگری نیز اهمیت این فاکتور را به‌عنوان یک شاخص پیش‌بینی‌کننده بیماری ایسکمیک قلبی و خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر، تأیید نموده‌اند (۲۵ و ۲۶). تحقیقات دیگری نیز افزایش WBC را به‌عنوان یک شاخص التهابی در شرایطی مانند عفونت، التهاب و بیماری‌های قلبی -عروقی گزارش نموده‌اند. در تأیید این مطلب، ولش (Welsh) و همکاران، در یک مطالعه کوهورت مبتنی بر جمعیت گزارش نمودند که افزایش تعداد گلبول‌های سفید با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی و مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری‌ها ارتباط معناداری دارد (۲۷). ازجمله فاکتورهای مهم دیگر برای تشخیص بیماری‌های التهابی می‌توان به بررسی ESR اشاره نمود که گرچه یک آزمایش غیراختصاصی است ولی به‌عنوان یک شاخص پیش‌بینی‌کننده خطر ابتلا به گرفتگی عروق کرونر مطرح بوده و افزایش میزان آن با احتمال بیشتر التهاب و انسداد عروق همراه می‌باشد (۱۰ و ۱۱). در بسیاری از مطالعات، برای تشخیص و پایش التهاب در ارزیابی‌های بالینی، بر اندازه‌گیری همزمان غلظت ESR با دیگر فاکتورهای التهابی از جمله CRP توصیه می‌شود. در این خصوص، آلنده (Alende) و همکاران، در مطالعه‌ای به بررسی عوامل مرتبط با سطح CRP و ESR در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی پرداختند. یافته‌های پژوهش این محققین نشان داد که با افزایش سن و کاهش سطح فعالیت بدنی، میزان CRP و ESR روند افزایشی دارد (۲۸).

نتایج مطالعات فوق همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، به اهمیت بررسی فاکتورهای التهابی CRP، IL-6، WBC و ESR در بیماران قلبی- عروقی تأکید دارند و ضرورت اتخاذ راهکارهای مناسب برای کاهش سطح این فاکتورها را به منظور بهبود روند درمان بیماران قلبی برجسته می‌سازند.

نتایج ما نشان داد که مصرف رزوراترول منجر به کاهش CRP، IL-6 و ESR در بیماران گروه مداخله شد، با این‌حال، تفاوت آماری معنی‌داری در تعداد WBC بین گروه مداخله و گروه کنترل مشاهده نشد. این یافته‌ها با نتایج دیگر محققان از جمله تحقیق الماسی و همکاران مطابقت دارد. این محققین با بررسی تأثیر مکمل رزوراترول همراه با تمرینات توانبخشی بر عوامل التهابی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر، گزارش نمودند که سطح CRP و IL-6 در گروه دریافت‌کننده رزوراترول همراه با بازتوانی ورزشی، در مقایسه با گروه کنترل، به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. یافته‌های مطالعه آن‌ها نشان داد که ترکیب رزوراترول با بازتوانی ورزشی نقش مؤثری در کاهش عوامل التهابی و بهبود عملکرد قلب دارد (۲۹). همچنین ماگیار (Magyar) و همکاران، در مطالعه‌ای روی بیماران قلبی اظهار

داشتند که رزوراترول با بهبود عملکرد دیاستولیک بطن چپ، تقویت عملکرد اندوتلیال، کاهش سطح کلسترول LDL و محافظت در برابر تغییرات نامطلوب همورولوژیکی، تأثیر مثبتی بر بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر دارد (۳۰). در پژوهش مشابه دیگری کاهش سطح سرمی فاکتورهای التهابی CRP و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF-α)[9] پس از مصرف رزوراترول گزارش شد (۳۱). مطالعه اومرانیناوا (Omraninava) و همکاران نیز نشان داد که مصرف رزوراترول موجب کاهش سطوح ESR و IL-6 می‌شود، اما مشابه نتایج ما، تأثیر معناداری بر تعداد WBC نداشت (۳۲). علاوه‌بر آن، دیاز و همکاران با بررسی اثر دوزهای بالای مکمل رزوراترول بر بهبود بیماری عروق کرونر، دریافتند که این مکمل باعث بهبود اتساع عروق کرونر بیماران پس از جراحی CABG می‌شود (۳۳). به‌طور کلی، یافته‌های این مطالعات با نتایج پژوهش ما همخوانی داشته و نقش مؤثر رزوراترول را در کاهش سطح فاکتورهای التهابی و بهبود وضعیت بیماران قلبی–عروقی نشان می‌دهند. همچنین این نتایج اهمیت استفاده از رزوراترول را به‌عنوان یک مداخله درمانی مکمل در بهبود پیش‌آگهی بیماران قلبی- عروقی مشخص می‌نماید.

رزوراترول یک پلی فنول غیر فلاونوئیدی است که در منابع متعددی ازجمله پوست بادام‌زمینی، انگور قرمز، توت، زغال‌اخته، سویا، انار، شکلات تلخ و پسته یافت می‌شود. علاوه‌بر این، برخی گیاهان غیرخوراکی مانند علف‌ها، نیلوفر و پوست درخت کاج نیز حاوی رزوراترول می‌باشند (۳۴). این ترکیب دارای خواص فارماکولوژیک و بیولوژیک متعددی ازجمله اثرات ضدآترواسکلروز، کاهش‌دهنده فشارخون، فعالیت آنتی‌اکسیدانی، کاهش استرس اکسیداتیو، مهار آپوپتوز و خاصیت ضدالتهابی بوده (۱۵) و به همین دلیل می‌تواند نقش بالقوه‌ای در محافظت از سیستم قلبی- عروقی داشته باشد.

با وجود اینکه مکانیسم‌های مولکولی دقیق اثرات مفید رزوراترول بر عملکرد قلبی– عروقی به‌طور کامل مشخص نشده‌اند، تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که این ترکیب به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، می‌تواند در بهبود وضعیت بیماران قلبی- عروقی مؤثر باشد. آترواسکلروز که یکی از علل اصلی بیماری‌های قلبی- عروقی محسوب می‌شود، یک فرآیند دژنراتیو دیواره شریانی است که در نتیجه استرس اکسیداتیو ناشی از التهاب ایجاد می‌شود. استرس اکسیداتیو مسیرهای سیگنال‌دهی درون سلولی مختلفی را فعال می‌کند که به آسیب عروقی و پیشرفت بیماری منجر می‌شوند. رزوراترول با تأثیر بر این مسیرهای سیگنال‌دهی اثر محافظتی خود را اعمال می‌نماید. با بررسی‌های صورت گرفته دریافته‌اند که رزوراترول از طریق کاهش فعالیت آنزیم نیکوتین‌آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (NADPH)[10] می‌تواند میزان آسیب اکسیداتیو را کاهش دهد. همچنین برخی تحقیقات خاصیت آنتی‌اکسیدانی این ترکیب را به مهار گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[11] مانند سوپراکسید، رادیکال هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن نسبت داده‌اند (۳۵). از طرفی، رزوراترول بیان پروتئین سیرتونین ۱ (SIRT1)[12] را در سلول‌های اندوتلیال افزایش داده و از این طریق سنتز نیتریک اکساید (NO)[13] و فعالیت آنزیم اندوتلیال نیتریک اکساید سنتاز (eNOS)[14] را تقویت می‌نماید (۳۶). از آنجایی که در بیماران مبتلا

[9] Tumor necrosis factor alpha

[10] Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

[11] Reactive Oxygen Species

[12] Sirtonin1

[13] Nitric oxide

[14] Endothelial nitric oxide synthase

به بیماری عروق کرونر به‌دلیل اختلال عملکرد اندوتلیال و وجود پلاک‌های آترواسکلروتیک جریان خون میوکارد کاهش می‌یابد، افزایش تولید نیتریک اکساید می‌تواند موجب گشاد شدن عروق و بهبود جریان خون در این بیماران شود. همچنین بعضی محققان نشان داده‌اند که رزوراترول می‌تواند با کاهش درصد چربی بدن، اثرات ضدالتهابی خود را اعمال کند. از آنجایی که بافت چربی یکی از منابع اصلی تولید IL-6 می‌باشد، کاهش بافت چربی موجب کاهش سطح این فاکتور التهابی در گردش خون می‌شود. از سوی دیگر، با توجه‌به اینکه بیان ژن CRP تحت تأثیر TNF-α و IL-6 تنظیم می‌شود، کاهش سطح سرمی IL-6 می‌تواند به کاهش تولید CRP منجر شود (۱۵). بر این اساس، در افراد چاق که دارای سلول‌های چربی بزرگ‌تر و بیشتری می‌باشند، سطح سرمی CRP و IL-6 بالاتر می‌باشد. به همین دلیل، ارتباط بین افزایش CRP و IL-6 با بیماری‌های ایسکمیک قلبی ممکن است تا حدی به چاقی و افزایش وزن در بیماران قلبی- عروقی مرتبط باشد (۲۲ و ۳۷). گزارشاتی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد رزوراترول از طریق فعال سازی پروتئین SIRT1 می‌تواند سطح IL-6 را کاهش دهد. علاوه‌بر آن، با مهار مسیرهای سیگنال دهی NF-KB[15] و JAK/STAT[16] می‌تواند آسیب‌های التهابی عروقی و فرآیند آتروژنز را محدود نماید (۳۸). با توجه‌به این مکانیسم‌ها، اثرات ضدالتهابی و کاهش نشانگرهای التهابی توسط رزوراترول در بیماران قلبی- عروقی که تحت جراحی بای‌پس عروق کرونر قرار گرفته‌اند، منطقی بنظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که رزوراترول دارای خواص ضدالتهابی بوده و می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی مؤثر در کاهش التهاب و فاکتورهای التهابی در بیماران قلبی- عروقی به‌ویژه افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر، مورد توجه قرار گیرد. به‌نظر می‌رسد که این اثرات ناشی از مکانیسم‌های مختلفی باشد که همچنان نیازمند تحقیقات گسترده‌تر و دقیق‌تری می‌باشد. ازاین‌رو، مطالعه حاضر می‌تواند مبنایی برای پژوهش‌های آتی در راستای شناسایی مکانیسم‌های دخیل در اثرات ضدالتهابی رزوراترول و بهبود شرایط بیماران قلبی- عروقی باشد.

این پژوهش تحت حمایت مالی هیچ سازمان یا مؤسسه‌ای نبوده است.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Suarez A, Pulido N, Casla A, et al. Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. Diabetologia 1995; 38(11): 1262–1270 . 10.1007/BF00401757

2.Russo M, Gurgoglione FL, Russo A, et al. Coronary artery disease and atherosclerosis in other vascular districts: epidemiology, risk factors and atherosclerotic plaque features. Life (Basel) 2025; 15(8): 1226 . 10.3390/life15081226

3.Ma LY, Chen WW, Gao RL, et al. China cardiovascular diseases report 2018: An updated summary. J Geriatr cardiol 2020; 17(1): 1-8. 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.01.001

4.Geng J, Qian J, Si W, et al. The clinical benefits of perioperative antioxidant vitamin therapy in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2017; 25(6): 966–974. 10.1093/icvts/ivx178

5.Mohammadi Z, Abdollahzad H, Rezaeian S, et al. The association of dietary total antioxidant capacity with

[15] Nuclear factor kappa B

[16] Janus kinase/signal transducers and activators of transcription

inflammatory biomarkers and anthropometric indices in patients who candidate for coronary artery bypass graft surgery: a cross-sectional study. Clin Nutr Res 2021; 10(4): 353-363. 10.7762/cnr.2021.10.4.353
6.Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation 1999; 99(2): 237–242. 10.1161/01.cir.99.2.237
7.Shaya GE, Leucker TM, Jones SR, et al. Coronary heart disease risk: low-density lipoprotein and beyond. Trends Cardiovasc Med 2022; 32(4): 181–194. 10.1016/j.tcm.2021.04.002
8.Jabir NR, Firoz Ck, Kamal MA, et al. Assessment of genetic diversity in IL-6 and RANTES promoters and their level in Saudi coronary artery disease patients. J Clin Lab Anal 2017; 31(5): e22092. 10.1002/jcla.22092
9.Libby P. Targeting inflammatory pathways in cardiovascular disease: the inflammasome, interleukin-1, interleukin-6 and beyond. Cells 2021; 10(4): 951. 10.3390/cells10040951
10.Billebeau G, Vodovar N, Sadoune M, et al. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. Eur J prev cardiol 2017; 24(11): 1127-1135. 10.1177/2047487317705488
11.Bray C, Bell LN, Liang H, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. WMJ 2016; 115(6): 317321. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094869/
12.Kawabe A, Yasu T, Morimoto T, et al. WBC count predicts heart failure in diabetes and coronary artery disease patients: a retrospective cohort study. ESC heart fail 2021; 8(5): 3748–3759. 10.1002/ehf2.13513
13.Venkat R, Verma E, Daimary UD, et al. The journey of resveratrol from vineyards to clinics. Cancer Invest 2023; 41(2): 183–220. 10.1080/07357907.2022.2115057
14.Gal R, Deres L, Horvath O, et al. Resveratrol improves heart function by moderating inflammatory processes in patients with systolic heart failure. Antioxidants 2020; 9(11): 1108. 10.3390/antiox9111108
15.Yazdkhasti E, Purrahim Ghoroghchi A, Bahram ME. Effect of aerobic training with resveratrol supplementation on inflammatory markers and insulin resistance in women with type 2 diabetic mellitus. J North Khorasan Univ Med Sci 2021; 13(3): 70-76. (persian) 10.29252/nkjms-13039
16.Renaud S, Lorgeil M. Wine, alcohol, platelets ,and the French paradox for coronary heart disease. Lancet 1992; 339(8808):1523–1526. 10.1016/0140-6736(92)91277-f
17.Abe J, Yamada Y, Takeda A, et al. Cardiac progenitor cells activated by mitochondrial delivery of resveratrol enhance the survival of a doxorubicin-induced cardiomyopathy mouse model via the mitochondrial activation of a damaged myocardium. J Control Release 2018; 269: 177–188. 10.1016/j.jconrel.2017.11.024
18.Zhou L, Long J, Sun Y, et al. Resveratrol ameliorates atherosclerosis induced by high-fat diet and LPS in ApoE−/− mice and inhibits the activation of CD4+ T cells. Nutr Metab(Lond) 2020; 17: 41. 10.1186/s12986-020-00461-z
19.Afshari-Safavi A, Hosseini SM, Talaei M, et al. 12-year follow-up study of the C-reactive protein in Iranian middle-aged women: Isfahan Cohort Study. Adv Hum Biol 2019; 9(2): 129 –134. 10.4103/AIHB.AIHB_65_18
20.Yaghobee S, Hasannia S, Hamidzadeh F, et al. Evaluation of pentraxin-3 and interleukin-6 levels in serum and gingival crevicular fluid in patients with generalized periodontitis and periodontal health controls before and after scaling and root planing. Front Dent 2025; 22: 1. 10.18502/fid.v22i1.17393
21.Patoulias D, Stavropoulos K, Imprialos K, et al. Inflammatory markers in cardiovascular disease; lessons learned and future perspectives. Curr Vasc Pharmacol 2021; 19(3): 323–342 . 10.2174/1570161118666200318104434
22.Tohidi M, Assadi M, Dehghani Z, et al. High sensitive C-reactive protein and ischemic heart disease, a population-based study. Iran South Med J 2012; 15(4): 253-262. (persian) https://ismj.bpums.ac.ir/article-1-365-en.html
23.Nesarhosseini V, Mohammadpour RA. Relationship of inflammatory markers with the sintensity of coronary heart disease. J Mazandaran Univ Med Sci 2007; 16(56): 44-52. (persian) https://www.magiran.com/paper/412354/relation-of-inflammatory-markers-with-the-intensity-of-coronary-heart-disease?lang=en
24.Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. Jpn Heart J 2004; 45(2): 183–193. 10.1536/jhj.45.183
25.Wainstein MV, Mossmann M, Araujo GN, et al. Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography. Diabetol Metab Syndr 2017; 9:67. 10.1186/s13098-017-0266-5
26.Patterson CC, Smith AE, Yarnell JW, et al. The associations of interleukin-6 (IL-6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease: the Caerphilly Study. Atherosclerosis 2010; 209(2): 551–557. 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.030
27.Welsh C, Welsh P, Mark PB, et al. Association of total and differential leukocyte counts with cardiovascular disease and mortality in the UK Biobank. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2018; 38(6): 1415–1423. 10.1161/ATVBAHA.118.310945
28.Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Fernández-Merino C, et al. C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate: implications among patients with No known inflammatory conditions. J Am Board Fam Med 2021; 34(5): 974–983. 10.3122/jabfm.2021.05.210072
29.Almasi J, Azizbeigi K, Mohammadzade Salamat K, et al. Effect of resveratrol supplementation during cardiac rehabilitation exercise training on inflammatory systemic factors in patients undergoing coronary artery bypass surgery: clinical trial study. J Gorgan Univ Med Sci 2020; 21(4): 14-21. (persian) https://goums.ac.ir/journal/article-1-3488-en.html

30 Magyar K, Halmosi R, Palfi A, et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. Clin Hemorheol Microcirc 2012; 50(3): 179–187. 10.3233/CH-2011-1424

31.Koushki M, Amiri Dashatan N, Meshkani R. Effect of resveratrol supplementation on inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Ther 2018; 40(7): 1180-1192. 10.1016/j.clinthera.2018.05.015

32.Omraninava M, Razi B, Aslani S, et al. Effect of resveratrol on inflammatory cytokines: A meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J pharmacol 2021; 908: 174380. 10.1016/j.ejphar.2021.174380

33.Diaz M, Avila A, Degens H, et al. Acute resveratrol supplementation in coronary artery disease: towards patient stratification. Scand Cardiovasc J 2020; 54(1): 14–19 . 10.1080/14017431.2019.1657584

34.Rauf A, Imran M, Suleria HAR, et al. A comprehensive review of the health perspectives of resveratrol. Food Funct 2017; 8(12): 4284–4305. 10.1039/c7fo01300k

35.Mahal HS, Mukherjee T. Scavenging of reactive oxygen radicals by resveratrol: antioxidant effect. Res Chem Intermed 2006; 32(1): 59–71. 10.1163/156856706775012941

36 Chen Z, Xiong Q, Luo J, et al. Resveratrol nanoparticles inhibit endothelial dysfunction in abdominal aortic aneurysm by preventing eNOS uncoupling through Sirtuin 1 pathway. J Biomed Nanotechnol 2023; 19(10): 1697 1704. 10.1166/jbn.2023.3681

37.Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2005; 165(18): 2063–2068. 10.1001/archinte.165.18.2063

38.Markó L, Vigolo E, Hinze C, et al. Tubular epithelial NF-κB activity regulates ischemic AKI. J Am Soc Nephrol 2016; 27(9): 2658–2669. 10.1681/ASN.2015070748