

# بررسی اثرات آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آتروژنیک اسیدآمینه والین بر دیواره شریان‌های کرونری حیوانات هیپرکلسترولمیک

## چکیده:

**مقدمه و هدف:** کاهش پراکسیداسیون لیپوپروتئین‌ها به عنوان یک رویداد کلیدی در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی از طریق افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پلازما می‌تواند روش مؤثری در جلوگیری از این بیماری‌ها باشد. برخی مطالعات حاکی از اثرات آنتی‌اکسیدانی تعدادی از اسیدهای آمینه و پلی‌آمین‌ها می‌باشد. هدف از این مطالعه تعیین اثرات آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آتروژنیک اسیدآمینه والین بر دیواره شریان‌های کرونری حیوانات هیپرکلسترولمیک است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه یک تحقیق تجربی است که در گروه بیوشیمی دانشکده داروسازی اصفهان در سال ۱۳۸۴ انجام گردید. تعداد ۱۵ سر خرگوش نر سفید انتخاب و به ۳ گروه پنج‌تایی شامل؛ گروه‌های کنترل نرمال، کنترل پر کلسترول و پر کلسترول تحت درمان با والین تقسیم شده و به مدت ۵ هفته تحت رژیم غذایی خاص قرار گرفتند. سپس فاکتورهای بیوشیمیایی تری‌گلیسرید، کلسترول تام، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، مالون دی‌آلدئید و دی‌ان‌های کونژوگه نمونه‌های خونی اندازه‌گیری گردید. بافت‌های شریان‌های کرونری نیز از نظر میزان تشکیل رگ‌های چربی مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یکطرفه و به دنبال آن آزمون‌های شفه و توکی تجزیه و تحلیل گردید.

**یافته‌ها:** میانگین غلظت سرمی کلسترول تام، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین و دی‌ان‌های کونژوگه در گروه تحت درمان با والین در مقایسه با گروه کنترل پرکلسترول تفاوت معنی‌داری نشان نداد، در حالی که میزان تری‌گلیسرید، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا و مالون دی‌آلدئید در گروه تحت درمان با اسیدآمینه در مقایسه با گروه کنترل پر کلسترول کاهش معنی‌داری نشان داده است ( $P < 0.05$ ). مقایسه میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم در گروه تحت درمان با والین نسبت به گروه کنترل پر کلسترول حاکی از افزایش معنی‌دار آن می‌باشد. اندازه نسبی رگ‌های چربی تشکیل شده در عروق کرونری گروه تحت درمان با والین نسبت به گروه کنترل پر کلسترول کاهش معنی‌داری داشته است.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد اسیدآمینه والین با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پلازما و کاهش میزان پراکسیداسیون لیپیدی از تشکیل رگ‌های چربی در حیوانات پرکلسترول ممانعت به عمل آورده است.

**واژه‌های کلیدی:** آترواسکلروز، آنتی‌اکسیدان، رگ‌های چربی، والین، کلسترولمی

دکتر احمد موحدیان\*

دکتر غلامرضا دشتی\*\*

دکتر غلامعلی نادری\*\*\*

مرجان خادمی‌زاده\*\*\*\*

\* دکترای بیوشیمی بالینی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی، گروه بیوشیمی بالینی و مرکز تحقیقات علوم دارویی

\*\* دکترای علوم تشریحی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی

\*\*\* دکترای بیوشیمی بالینی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات قلب و عروق

\*\*\*\* کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی، گروه بیوشیمی بالینی

تاریخ وصول: ۱۳۸۷/۲/۱۵  
تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۷/۲۷

مؤلف مسئول: دکتر احمد موحدیان

پست الکترونیک: movahedian@pharm.mui.ac.ir

## مقدمه

امروزه هیپرکلسترولمی ریسک فاکتور اصلی برای بیماری‌های قلبی- عروقی بوده و اکسیداسیون لیپوپروتئین‌ها به عنوان یک عامل قویاً آتروژنیک در نظر گرفته شده است(۱). تعدادی از محققین عقیده دارند که تغییرات اکسیداتیو لیپوپروتئین با دانسیته پایین، فاکتور مهمی در تغییرات آترواسکلروتیک به شمار می‌آید. تغییرات اکسیداتیو لیپوپروتئین با دانسیته پایین، ساختمان آن را تغییر داده و ذرات لیپوپروتئین با دانسیته پایین را جهت برداشت، در معرض گیرنده‌های جاروبگر<sup>(۱)</sup> موجود در سطح ماکروفاژها، سلول‌های آندوتلیال و سلول‌های عضله صاف قرار داده و منجر به تشکیل سلول‌های کف مانند غنی از لیپید که علامت ضایعات اولیه آترواسکلروز است، می‌گردد(۲). شواهد زیادی حاکی از این است که آنتی‌اکسیدان‌ها قادرند از اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته پایین و تشکیل ضایعات عروقی ممانعت به عمل آورند. این مواد ضمن کاهش میزان لیپوپروتئین با دانسیته پایین اکسیده شده و کاهش غلظت رادیکال‌های آزاد، باعث حفظ عملکرد طبیعی سلول‌های آندوتلیال عروق شده و مرحله اول آتروژنز که تشکیل رگه‌های چربی<sup>(۳)</sup> است را مهار می‌نمایند(۳). عدم تعادل بین آنتی‌اکسیدان‌ها و گونه‌های واکنشی اکسیژن ناشی از استرس اکسیداتیو، منجر به آسیب سلولی گردیده و بنا به گزارش بسیاری از محققین، دریافت آنتی‌اکسیدان‌ها،

ارتباط معکوسی با بیماری‌های قلبی- عروقی و شیوع حملات قلبی داشته است(۴).

تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که بعضی از اسیدهای آمینه مانند سیستئین، سرین، هیستیدین و تیروزین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی بوده و قادر به جلوگیری از اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته پایین می‌باشند. مطالعات دیگری نیز حاکی از اثرات آنتی‌اکسیدانی اسید آمینه آرژینین می‌باشد(۱۰-۵). مطالعات دیگر در این زمینه حاکی از اثرات ضد تشکیل پلاک بعضی از اسیدهای آمینه نظیر آسپاراتات و گلوتامات می‌باشد که در این مطالعات اثرات مشاهده شده را به خاصیت آنتی‌اکسیدانی این اسیدهای آمینه نسبت داده‌اند (۱۲ و ۱۱). منزلا و همکاران<sup>(۳)</sup> (۲۰۰۵) مشاهده نمودند که مصرف اسیدهای آمینه ضروری به صورت خوراکی سبب کاهش استرس‌های اکسیداتیو می‌شود، این مطالعه که بر روی افراد مسن انجام گرفته، نشان داده است که این افراد در برابر پیشرفت ضایعات آترواسکلروتیک نیز محافظت شده‌اند(۱۳).

بر این اساس، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم از طریق افزایش سطح پلاسمایی اسیدهای آمینه می‌تواند روش مؤثری در مهار اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته پایین و احتمالاً جلوگیری از

1-Scavenger  
2-Fatty Streaks  
3-Manzella et al

پنجم، خرگوش‌ها را با تزریق پنتوباربیتال (۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش نموده، سپس از قلب تمامی آنها حدود ۱۰ میلی‌لیتر خون گرفته شد و سرم آنها به منظور انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی جداسازی گردید.

میزان کلسترول تام، تری‌گلیسرید، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا به وسیله کیت‌های آزمایشگاهی (زیست شیمی و راندوکس) با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر اندازه‌گیری شد و میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (۱۵)، مالون‌دی‌آلدئید (۱۶) و دی‌ان‌های کونژوگه (۱۷) بر اساس روش اسپکتروفوتومتری مورد ارزیابی قرار گرفت. بعد از خونگیری با عمل تشریح، قلب حیوانات سریعاً خارج گردید و به وسیله محلول نرمال سالین شستشو و در فرمالین ۱۰ درصد تثبیت گردید. بعد از دو هفته شاخه‌های شریان‌های کرونری نمونه‌های قلبی تشریح شد. برای بررسی نمونه‌ها به وسیله میکروسکوپ نوری، پاساژ بافتی به وسیله دستگاه تیشو پروسسور<sup>(۱)</sup> انجام گرفته و از نمونه‌ها بلوک پارافینی تهیه و با میکروتوم چرخشی از بلوک‌ها مقاطع ۵ میکرونی با برش‌های طولی متعددی به صورت سریال به تعداد ۶۰ مقطع عروقی از هر گروه تهیه گردید. سپس مقاطع به وسیله هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شد (۱۸).

مدیفیه شدن اسیدهای آمینه موجود در آن باشد. هدف از این مطالعه تعیین اثرات آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آتروژنیک اسید آمینه والین بر دیواره شریان‌های کرونری حیوانات هیپرکلسترولمیک است.

## مواد و روش‌ها

این بررسی یک تحقیق تجربی است که در گروه بیوشیمی دانشکده داروسازی اصفهان در سال ۱۳۸۴ انجام گردید. بدین منظور تعداد ۱۵ عدد خرگوش نر سفید از انستیتو پاستور تهران تهیه گردید و حدود دو هفته جهت تطابق با محیط و غذا در لانه حیوانات نگهداری شد. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی انجام گردید و در کمیته اخلاق این دانشگاه به تصویب رسید.

پس از توزین، حیوانات به صورت تصادفی به سه گروه پنج‌تایی تقسیم و به مدت ۵ هفته تحت رژیم‌های غذایی خاص قرار گرفتند. گروه‌ها عبارتند از: گروه کنترل نرمال که رژیم غذایی استاندارد دریافت می‌نمود، گروه کنترل پرکلسترول که رژیم غذایی استاندارد حاوی ۱ درصد کلسترول دریافت می‌نمود و گروه پرکلسترول تحت درمان با اسید آمینه والین که رژیم غذایی استاندارد حاوی ۱ درصد کلسترول به همراه والین به میزان ۱ درصد در آب آشامیدنی دریافت می‌نمود (۱۴). میزان غذای مصرفی تحت کنترل بوده و به میزان ۱۰۰ گرم به ازاء هر خرگوش در روز در نظر گرفته شد. پس از پایان هفته

1-Tissue Processor

تری‌گلیسرید، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا و مالون دی‌آلدئید در گروه تحت درمان با اسیدآمینه در مقایسه با گروه کنترل پرکلسترول کاهش معنی‌داری داشته و میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدان سرم افزایش معنی‌داری را نشان داد. تغییرات معنی‌داری در میزان کلسترول تام، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین و دی‌ان‌های کونژوگه سرم در گروه تحت درمان با اسیدآمینه والین نسبت به گروه کنترل پرکلسترول مشاهده نگردید (جدول ۱).

بررسی‌های پاتولوژیک نشان داد که در شریان‌های کرونری گروه کنترل نرمال که رژیم معمولی دریافت کرده‌اند، هیچ‌گونه رگ‌های چربی تشکیل نگردیده است. در صورتی که در گروه کنترل پر کلسترول رگ‌های چربی به وضوح مشاهده می‌گردد (تصویر ۱). در گروه تحت درمان با اسیدآمینه والین نسبت به گروه کنترل پر کلسترول کاهش معنی‌داری در میزان تشکیل رگ‌های چربی مشاهده شد (جدول ۲ و تصویر ۱).

جدول ۱: اثر اسیدآمینه والین بر میزان لیپیدها و فاکتورهای پراکسیداسیون لیپیدی سرم در خرگوش‌های تغذیه شده با رژیم پر کلسترول

| فاکتور  | گروه        | کنترل نرمال<br>خطای معیار ± میانگین | کنترل پر کلسترول<br>خطای معیار ± میانگین | تحت درمان با والین<br>خطای معیار ± میانگین | سطح<br>معنی‌داری |
|---|-------------|-------------------------------------|--|--|------------------|
| کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)                          | ۳۰۱±۵       | ۲۴۰±۲۳                              | ۲۴۴۹±۲۹                                  | NS*  |                  |
| تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)                          | ۱۶۸±۱۲      | ۴۳۳±۶                               | ۳۵۵±۱۱                                   | p<۰/۰۵                                     |                  |
| کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۲۵۲±۳۰      | ۲۲۳±۳۱                              | ۲۳۴۷±۳۰                                  | NS*  |                  |
| کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)  | ۱۵۰/۰±۰/۵   | ۷۷/۵±۳/۰                            | ۳۱/۰±۲/۰                                 | p<۰/۰۵                                     |                  |
| دی‌ان‌های کونژوگه (میکرومول برلیتر)                         | ۱۵/۵±۵/۵    | ۸۶/۲۵± ۱/۹۳                         | ۸۱/۰±۱۳/۵                                | NS*  |                  |
| مالون دی‌آلدئید (میکرومول برلیتر)                           | ۰/۲۸۵±۰/۰۲۵ | ۱/۲۵۰±۰/۰۴۵                         | ۰/۲۸۰±۰/۱۸۰                              | p<۰/۰۵                                     |                  |
| ظرفیت آنتی‌اکسیدانی ( درصد)                                 | ۵۰/۰±۱/۰    | ۲۰/۰±۱/۰                            | ۳۱/۲±۱/۳                                 | p<۰/۰۵                                     |                  |

\*NS: Not Significant

- 1-Statistical Package for Social Sciences
- 2-Analysis of Varians(ANOVA)
- 3-Scheffe
- 4-Tukey

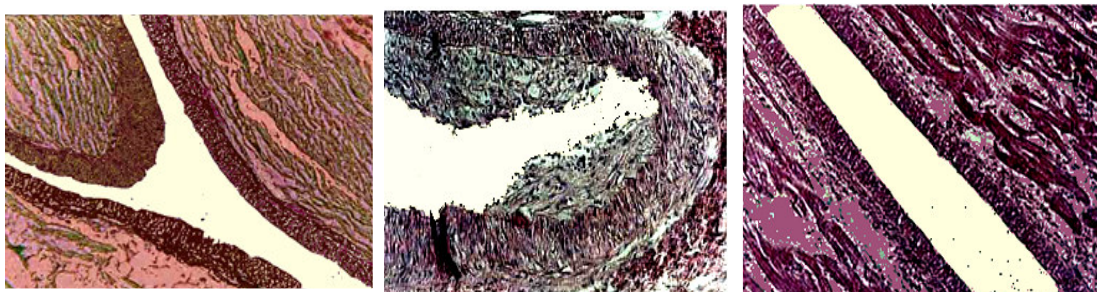
اختلاف بین مقادیر به دست آمده در گروه پرکلسترول تحت درمان با اسیدآمینه والین نسبت به گروه کنترل پرکلسترول به وسیله نرم افزار SPSS<sup>(۱)</sup> و با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه<sup>(۲)</sup> و به دنبال آن آزمون‌های شفه<sup>(۳)</sup> و توکی<sup>(۴)</sup> ارزیابی شد. معیار انتخاب معنی‌دار بودن تمام آزمایش‌ها  $p < ۰/۰۵$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

پس از پایان دوره، فاکتورهای لیپیدی سرم شامل؛ کلسترول تام، تری‌گلیسرید، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین و نیز میزان مالون دی‌آلدئید و دی‌ان‌های کونژوگه در گروه کنترل پرکلسترول در مقایسه با گروه کنترل نرمال افزایش معنی‌دار و میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم کاهش معنی‌داری نشان داد. پس از اتمام دوره درمان خرگوش‌ها با اسیدآمینه والین به همراه رژیم پرکلسترول، مقادیر سرمی

جدول ۲: ارزیابی پاتولوژیک شریان‌های کرونری خرگوش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرکلسترول

| گروه                                      | کنترل نرمال              | کنترل پرکلسترول          | تحت درمان با والین       | سطح        |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| فاکتور                                    | خطای معیار $\pm$ میانگین | خطای معیار $\pm$ میانگین | خطای معیار $\pm$ میانگین | معنی داری  |
| اندازه نسبی پلاک (مجموع شریان‌های کرونری) | $0 \pm 0$                | $2/66 \pm 0/35$          | $0/79 \pm 0/60$          | $p < 0/05$ |



(ج)

(ب)

(الف)

تصویر ۱: ارزیابی پاتولوژی شریان‌های کرونری گروه‌های تحت مطالعه (الف) شریان کرونر چپ گروه کنترل نرمال (بزرگنمایی ۱۰۰)، (ب) شریان کرونر چپ گروه کنترل پر کلسترول (بزرگنمایی ۱۰۰)، (ج) شریان کرونر چپ گروه پر کلسترول تحت درمان با والین (بزرگنمایی ۱۰۰)

### بحث و نتیجه‌گیری

اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته پایین، قادرند از آترواسکلروز جلوگیری به عمل آورند (۸ - ۵). هدف از این مطالعه تعیین اثرات آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آتروژنیک اسید آمینه والین بر دیواره شریان‌های کرونری حیوانات هیپرکلسترولمیک است.

نتایج مطالعه حاضر حاکی از افزایش فاکتورهای لیپیدی سرم، شامل؛ کلسترول تام، تری‌گلیسرید، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا و نیز میزان فاکتورهای پراکسیداسیون لیپیدی شامل؛ مالون دی‌آلدئید و دی‌ان‌های کونژوگه و همچنین کاهش میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم در گروه کنترل پرکلسترول نسبت به گروه کنترل نرمال می‌باشد. مطالعات انجام شده در این خصوص نشان داده است که رژیم پرکلسترول، منجر به افزایش پراکسیداسیون لیپیدی می‌گردد (۲۱). در مطالعه حاضر افزایش تولید

مصرف رژیم غذایی غنی از کلسترول، میزان پراکسیداسیون لیپیدی را که خود یکی از مراحل اولیه آترواسکلروز می‌باشد افزایش می‌دهد (۱۹). افزایش لیپوپروتئین با دانسیته پایین و اکسیداسیون آن نقش حیاتی در فرآیند آترواسکلروز ایفا می‌کند. لیپوپروتئین‌های اکسید شده به دلیل دارا بودن خصوصیات بیولوژیکی خاص، منجر به القاء و تکثیر سلول‌های آندوتلیال شده و با تحریک سلول‌های آندوتلیال و ماکروفاژها فرایند تشکیل سلول‌های کف‌آلود و متعاقباً آترواسکلروز را تسریع می‌نمایند. بر این اساس کاهش سطح کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین سرم و همچنین افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آن می‌تواند از بروز چنین فرایندی جلوگیری نماید (۲۰). بر اساس تحقیقات انجام شده، بعضی آنتی‌اکسیدان‌ها به وسیله جلوگیری از

مالون دی‌آلدئید در گروه کنترل پرکلسترویل تأکیدی بر افزایش روند پراکسیداسیون لیپیدی متعاقب ایجاد هیپرکلسترومی در حیوانات می‌باشد.

پس از پایان دوره درمان خرگوش‌های پر کلسترویل با اسیدآمینه والین، مقادیر سرمی تری‌گلیسرید، کلسترویل لیپوپروتئین با دانسیته بالا و مالون دی‌آلدئید در گروه تحت درمان با اسیدآمینه در مقایسه با گروه کنترل پرکلسترویل کاهش معنی‌دار و میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم افزایش معنی‌داری نشان داد، این در حالی است که مقادیر کلسترویل تام و کلسترویل لیپوپروتئین با دانسیته پایین در سرم گروه تحت درمان با اسیدآمینه نسبت به گروه کنترل پرکلسترویل تغییرات معنی‌داری را نشان نداده است.

در همین رابطه مطالعات بافت‌شناسی عروق کرونری نشان داد که اندازه نسبی پلاک تشکیل شده در گروه تحت درمان با والین در مقایسه با گروه کنترل پرکلسترویل کاهش معنی‌داری داشته است. افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم و کاهش میزان پلاک تشکیل شده در گروه تحت درمان با اسیدآمینه والین، علی‌رغم عدم تأثیر بر کلسترویل لیپوپروتئین با دانسیته پایین حاکی از اثر آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آتروژنیک این اسیدآمینه می‌باشد. اگر چه برای اثبات این موضوع انجام مطالعات بیشتر در این خصوص ضروری به نظر می‌رسد.

در این رابطه یانی و همکاران<sup>(۱)</sup> (۲۰۰۳ و ۲۰۰۵) با مطالعاتی بر روی اسیدهای آمینه اسید آسپارتیک و اسید گلوتامیک اثرات مشابهی را در کاهش میزان تشکیل رگه‌های چربی متعاقب مصرف

خوراکی این اسیدهای آمینه گزارش نموده‌اند (۱۲ و ۱۱). مطالعه دیگری در این رابطه نیز حاکی از اثر مهارتی اسیدآمینه سرین بر میزان پراکسیداسیون لیپیدی در حیوانات پر کلسترویل بوده است (۶).

با توجه به مطالب فوق می‌توان اظهار نمود که احتمالاً اسیدهای آمینه مذکور از جمله اسیدآمینه والین به وسیله مکانیسم پایدار نمودن رادیکال‌های آزاد حاصل از دی‌ان‌های کونژوگه توانسته‌اند از تولید مالون دی‌آلدئید ممانعت به عمل آورده و از طریق مهار پراکسیداسیون لیپیدی اثر آنتی‌آتروژنیک خود را اعمال نمایند (۲۲).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که اسیدآمینه والین علی‌رغم عدم کاهش میزان کلسترویل لیپوپروتئین با دانسیته پایین، از طریق افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم و کاهش میزان پراکسیداسیون لیپیدی مانع از تشکیل رگه‌های چربی در حیوانات پرکلسترویل شده است. به هر حال به منظور اثبات این موضوع، بررسی مکانیسم اثرات مشاهده شده بر فرایند تولید پلاک‌های آترواسکلروتیک ضروری می‌باشد.

#### تقدیر و تشکر

این تحقیق با حمایت مرکز تحقیقات علوم دارویی اصفهان و حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تحت پروژه شماره ۸۱۲۰۳ انجام گرفته است که بدین وسیله سپاس خود را اعلام می‌دارد.

1-Yanni et al

# Antiatherogenic and Antioxidant Effects of Valine on Coronary Arteries of Hypercholesterolemic Animals

Movahedian A<sup>\*</sup>,  
Dashti GR<sup>\*\*</sup>,  
Naderi GA<sup>\*\*</sup>,  
Khademiezadeh M<sup>\*\*\*\*</sup>.

<sup>\*</sup>Associate Professor of Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, Isfahan Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>\*\*</sup>Associate Professor of Anatomy, Department of Anatomy, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>\*\*\*</sup>Associate Professor of Clinical Biochemistry, Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>\*\*\*\*</sup>MSc in Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**KEYWORDS:**  
Atherosclerosis,  
Antioxidant,  
Fatty streaks,  
Valine,  
Hypercholesterolemia

Received:15/2/1387  
Accepted:27/7/1387

**Corresponding Author: Movahedian A**  
Email: movahedian@pharm.mui.ac.ir

## ABSTRACT:

**Introduction & Objective:** The decrease of peroxidation of lipoproteins as a key event in the development of atherosclerosis by increasing plasma antioxidant capacity might be an effective approach in preventing such diseases. It has been shown that some amino acids and polyamines have antioxidant activity. In this study antioxidant and antiatherogenic effects of valine in hypercholesterolemic rabbits have been investigated.

**Materials & Methods:** fifteen male white rabbits were divided into three groups including: normal control, hypercholesterolemic control and hypercholesterolemic treated with L-valine. Animals were fed with special diets for five weeks and then plasma total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), conjugated dienes (CDs), malondialdehyde (MDA) and antioxidant capacity (AC) were measured. Coronary arteries were obtained in order to measure fatty streaks formation by histological studies.

**Results:** No significant difference was observed in plasma TC, LDL-C and CDs levels between valine treated and hypercholesterolemic control groups. However the levels of TG, HDL-C and MDA in valine-treated group showed a significant differences in comparison with hypercholesterolemic control group ( $p < 0.05$ ). Comparison of serum antioxidant capacity in valine treated group showed significant increase comparing to hypercholesterolemic control group. The mean size of produced fatty streaks also showed significant reduction in valine-treated group in comparison with hypercholesterolemic control group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The results showed that valine can prevent the formation of fatty streaks in hypercholesterolemic rabbits by increasing of serum antioxidant capacity and decreasing the level of lipid peroxidation.

## REFERENCES:

1. Jain S, Kathiravan MK, Somani S, Shishoo J. The biology and chemistry of hyperlipidemia. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2007; 15(14): 4674-99.
2. Keane JF Jr. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Mol Aspects Med* 2000; 21(4-5):99-166.
3. Yoshida N, Murase H, Kunieda T, Toyokuni S, Tanaka T, Terao J. Inhibitory effect of a novel water soluble vitamin E derivative on atherosclerosis, in rabbits. *Atherosclerosis* 2002; 162(1): 111-7.
4. Kritharides L, Stocker R. The use of antioxidant supplements in coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 164(2):211-9.
5. Patterson RA, Leake DS. Human serum, cysteine and histidine inhibit the oxidation of low density lipoprotein less at acidic pH. *FEBS-Lett* 1998; 434(3): 317-21.
6. Movahedian A, Naderi GA, Dashti GR, Asgary S, Zadhoosh F. Antioxidant effects of L-Serine against fatty streak formation in hypercholesterolemic animals. *ARYA Atherosclerosis Journal* 2006; 2(3): 126-9.
7. Wade AM, Tucker HN. Antioxidant characteristics of L-Histidine. *J Nutr Biochem* 1998; 9: 308-15.
8. Kapiotis S, Hermann M, Held I, Muhl A, Gmeiner B. Tyrosine: an inhibitor of LDL oxidation and endothelial cell cytotoxicity initiated by superoxide / nitric oxide radicals. *FEBS-Lett* 1997; 409: 223-6.
9. Movahedian A, Zadhoosh F, Naderi GA, Dashti GR. The effects of L-Arginine on serum lipid levels in hypercholesterolemic rabbits and its in vitro antioxidant activity. *J of Isfahan Medical School* 2007; 25: 38-45.
10. De Nigris F, Lerman LO. Beneficial effects of antioxidants and L-Arginine on oxidation sensitive gene expression and endothelial NO synthase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (3): 1420-5.
11. Yanni E, Perrea N, Yatzidis A. Effect of antiatherogenic L-aspartate and L-glutamate on serum lipoproteins cholesterol and apolipoproteins A1 and B in rabbits fed with high cholesterol diet. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2005; (15): 161-5.
12. Yanni AE, Yazidis HA, Kavantas NG, Agapitos EV. L-glutamate inhibits fatty streak initiation in cholesterol fed rabbits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003; 13(2): 80-6.
13. Manzella D, Grella R, Esposito K, Cacciapuoti F, Arciello A, Giugliano D, et al. Oral amino acids administration decreases oxidative stress and improves brachial reactivity in elderly individual. *Am J Hypertens* 2005; 18: 858-63.
14. Boger RH, Bode-Boger SM, Phivthong-ngam L, Brandes RP, Schwedhelm E, Mügge A, et al. Dietary L-arginine and alpha-tocopherol reduce vascular oxidative stress and preserve endothelial function in hypercholesterolemic rabbits via different mechanisms. *Atherosclerosis* 1998; 141(1):31-43.
15. Koga T, Moro K, Terao J. Protective effect of a vitamin E analog, phosphatidylchromanol, against oxidative hemolysis of human erythrocytes. *Lipids* 1998; 33(6):589-95.
16. Gorog P, Kotak DC, Kovacs IB. Simple and specific test for measuring lipid peroxides in plasma. *J Clin Pathol* 1991; 44(9):765-7.
17. Kostner K, Hornykewycz S, Yang P, Neunteufl T, Glogar D, Weidinger F, et al. Is oxidative stress causally linked to unstable angina pectoris? A study in 100 CAD patients and matched controls. *Cardiovasc Res* 1997; 36(3):330-6.
18. Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG. *Functional histology: A text and colour atlas*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 1987; 342.
19. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; 88(8):10-5.
20. Noguchi N. Novel insights in to the molecular mechanisms of the antiatherosclerotic properties of antioxidants. The alternative to radical scavenging free radical. *Biology and Medicine* 2002; 33 (11):1480-9.
21. Hakimoglu F, Kizil G, Kanay Z, Kizil M, Isi H. The effect of ethanol extract of *Hypericum lysimachioides* on lipid profile in hypercholesterolemic rabbits and its in vitro antioxidant activity. *Atherosclerosis* 2007; 192(1): 113-22.
22. Pinchuk I, Lichtenberg D. The mechanism of action of antioxidants against lipoprotein peroxidation evaluation based on kinetic experiment. *Progress in Lipid Research* 2002; 41: 279-314.