مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۱۰، شماره ۱ (پیاپی ۲۹) ، پائیز ۱۳۸۷

فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی آنزیم پاراکسوناز سرم انسانی در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر

عبدالکریم مهروز [*۱](M.Sc)، محمد نوری [۱](Ph.D) ، محمدرضا رشیدی [۲](Ph.D)، ناصر اصلان‌آبادی [۳](M.D)، دردی قوجق [۴](Ph.D)، عاطفه آذری [۵](B.Sc)

۱ - *دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی بالینی*

۲- *دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده داروسازی، گروه شیمی دارویی*

۳- *دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان شهید مدنی، مرکز قلب و عروق*

۴- *دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی*

۵- *دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان شهید مدنی، آزمایشگاه*

چکیده

سابقه و هدف: نظر به اهمیت آنزیم پاراکسوناز سرم (PON1) در جلوگیری از تشکیل LDL اکسید شده و در نتیجه نقش این آنزیم در جلوگیری از ایجاد و پیشرفت آترواسکلروز، در مطالعه حاضر فعالیت‌های پاراکسونازی و آریل استرازی آنزیم PON1 در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر (CAD) با گرفتگی عروقی متفاوت مورد بررسی قرار گرفت تا تغییر فعالیت آنزیم با پیشرفت آتروم ارزیابی گردد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۱۲۰ بیمار مبتلا به CAD بررسی شد که پس از مشخص شدن میزان گرفتگی عروقی آنان با آنژیوگرافی، به دو گروه تقسیم شدند: ۶۰ نفر با گرفتگی عروقی ۵۰٪> و ۶۰ نفر با گرفتگی عروقی ۷۰٪< . فعالیت‌های پاراکسونازی و آریل استرازی PON1 به ترتیب با سوبسترای پاراکسون و فنیل استات مورد سنجش قرار گرفت. اثر هشت داروی مورد استفاده در بیماری‌های قلبی- عروقی بر فعالیت PON1 در حضور پاراکسون آزمایش گردید.

یافته‌ها: میزان LDL-C، کلسترول تام (TC) و تری‌گلیسرید (TG) در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند، اما مقدار HDL-C در گروه بیمار با گرفتگی عروقی ۷۰٪< نسبت به گروه بیمار با گرفتگی عروقی ۵۰٪> به طور معنی‌داری کاهش می‌یافت (P <۰/۰۳). فعالیت‌های پاراکسونازی و آریل استرازی PON1 در بیماران مبتلا به CAD با گرفتگی عروقی ۷۰٪< نسبت به گروه دیگر به طور معنی‌داری (P <۰/۰۵) پایین‌تر بود.

نتیجه‌گیری: فعالیت‌های پاراکسونازی و آریل استرازی آنزیم PON1 و میزان HDL در بیماران مبتلا به CAD با گرفتگی عروقی ۷۰٪< نسبت به بیماران با گرفتگی عروقی ۵۰٪> پایین‌تر است. به عبارت دیگر، این فعالیت‌های PON1 و مقادیر HDL با پیشرفت آتروم کاهش می‌یابند. بنابراین، این مطالعه می‌تواند از نقش مهم PON1 متصل به HDL در جلوگیری از تشکیل ox-LDL و آنتی‌آتروژنیک بودن این آنزیم حمایت کند.

واژه‌های کلیدی: پاراکسوناز سرم انسانی، آریل استراز، بیماری عروق کرونر، آترواسکلروز

مقدمه

آنزیم پاراکسوناز سرم انسانی (PON1) یک پروتئین ۳۵۴ اسید آمینه‌ای است که در سرم روی لیپوپروتئین پرچگال (HDL) قرار دارد [۱]. PON1 یک استراز وابسته به کلسیم با وزن ملکولی تقریبی ۴۵ کیلو دالتون است [۳،۲]. PON1 می‌تواند ارگانوفسفات‌هایی مانند پاراکسون (نام این

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۶۴۶۶۶ نمابر: ۰۴۱۱-۳۳۶۴۶۶۶ Email: kmahrooz@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۴/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۱/۱۵

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

آنزیم از اثرش روی این سوبسترای سنتتیک گرفته شده است) و استرهایی نظیر فنیل استات را هیدرولیز کند [۴،۱]. توانایی PON1 در هیدرولیز پاراکسون، فعالیت پاراکسونازی و اثرش بر استرهایی مانند فنیل استات، فعالیت آریل استرازی نامیده می‌شود [۵].

HDL لیپوپروتئینی است که در بیماری‌های قلبی- عروقی نقش مهمی ایفا می‌کند به نحوی که غلظت پایین آن یکی از مهم‌ترین فاکتورهای خطر در بیماری عروقی کرونر (CAD) است [۶]. مکانیسمی که از طریق آن HDL نقش حمایتی خود را در آترواسکلروز ایفا کند به خوبی شناخته نشده است [۷]. بسیاری از مطالعات اولیه انجام شده در زمینه نقش HDL در آترواسکلروز به عمل‌کرد آن در انتقال معکوس کلسترول پرداخته‌اند [۸،۷]، اما در سال‌های اخیر حوزه مطالعاتی دیگری نیز توجه محققان را به خود جلب کرده است HDL. می‌تواند لیپوپروتئین کم چگال (LDL) را در مقابل آسیب اکسیداتیو محافظت کرده و از ایجاد LDL اکسید شده (ox-LDL) جلوگیری کند [۷-۹]. آنزیم‌های HDL در این عمل آنتی اکسیدانی نقش مهمی بازی می‌کنند و به احتمال زیاد PON1 نقش اصلی را در این زمینه به عهده دارد [۶،۱].

ژن PON1 روی بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار داشته و دو پلی مورفیسم معمول در اسیدهای آمینه ۱۹۲ و ۵۵ دارد که عبارتند از: پلی مورفیسم گلوتامین- آرژینین ۱۹۲(Q/R192) و پلی‌مورفیسم متیونین- لوسین ۵۵(M/L55) [۱، ۳]. مطالعات نشان داده اند که فعالیت PON1 در بیماری کرونری قلب (CHD)کاهش می یابد [۱۰،۶،۳]. با این که پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی PON1 بر فعالیت آن مؤثر هستند، اما نتایج برخی تحقیقات نشان داده است که در ارزیابی آنزیم PON1 در CHDفعالیت آنزیم از ژنوتیپ آن عامل مهم‌تری است [۷]. در مطالعات انجام شده پیرامون ارتباط فعالیت PON1 و بیماری عروق کرونر (CAD) مشخص شده است که فعالیت آنزیم در بیماران مبتلا به CAD نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌دار کاهش می‌یابد [۱۱،۱۰،۷]. در اکثر این مطالعات فعالیت آنزیم در بیماران مبتلا به CAD با گروه کنترل مقایسه شده است و به تغییر فعالیت آنزیم بر حسب افزایش میزان گرفتگی عروقی (stenosis) کم‌تر توجه شده است. بنابراین، در مطالعه حاضر، فعالیت‌های پاراکسونازی و آریل‌استرازی PON1 و پروفایل لیپیدی در بیماران مبتلا به CAD با گرفتگی عروقی کم‌تر از ۵۰٪ و با گرفتگی عروقی بیش‌تر از ۷۰٪ مورد ارزیابی قرار گرفت تا این دو فعالیت آنزیم با در نظر گرفتن افزایش آتروم بررسی گردند. هم‌چنین، با توجه به این که فعالیت PON1 می‌تواند تحت تأثیر عوامل دارویی قرار گیرد [۱۲]، اثر برخی داروهای مورد مصرف در بیماری های قلبی- عروقی بر فعالیت PON1 در سرم مورد سنجش قرار گرفت. با توجه به نقش مفید و مهم PON1 در آترواسکلروز، اثر مهاری قابل توجه یک دارو برفعالیت آن را می‌توان از عوارض جانبی آن دارو به حساب آورد.

مواد و روش‌ها

افرادی که در این مطالعه مقطعی و مشاهده‌ای از نوع آینده‌نگر وارد شدند بیمارانی بودند که در مرکز قلب بیمارستان شهید مدنی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت آنژیوگرافی کرونری قرار گرفتند و میزان گرفتگی عروقی آنان توسط پزشکان متخصص کاردیولوژیست که از نتایج آزمایشگاهی بی‌اطلاع بودند، با تکنیک استاندارد Judkin تعیین و گزارش گردید. گرفتگی عروق کرونر بر حسب انسداد کم‌تر از ۵۰٪ و بیش‌تر از ۷۰٪ قطر حداقل یک شریان اصلی کرونر تعریف شد. بیماران مبتلا به دیابت و بیمارانی که اخیراً تحت آنژیوپلاستی کرونری یا جراحی بای پس کرونری قرار گرفته بودند، از مطالعه خارج شدند. در این تحقیق ۱۲۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که به دو گروه تقسیم شدند: ۶۰ نفر با گرفتگی عروقی کم‌تر از ۵۰٪ و ۶۰ نفر با گرفتگی عروقی بیش‌تر از ۷۰٪. از بیماران قبل از آنژیوگرافی نمونه‌گیری انجام شد و سرم بیماران پس از جداسازی تا زمان انجام آزمایشات در C° ۷۰ - نگهداری گردید.

فعالیت پاراکسونازی PON1 با سوبسترای پاراکسون (Sigma Chemical Co) اندازه‌گیری شد [۱۳،۸]. مقدار ۲۰

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

میکرولیتر از سرم به بافر (۱۰۰mmol ,pH ۸/۰) Tris/HCl حاوی ۲mmol پاراکسون و ۲mmol $CaCl_2$ اضافه گردید. سرعت هیدرولیز پاراکسون از طریق آزاد شدن پارانیتروفنل در دمای ۳۷C° و طول موج ۴۱۲nm با دستگاه UV - اسپکتروفتومتر (UV 1250 Shimadzu, Japan) سنجیده شد. فعالیت آنزیم با ضریب خاموشی ۱۸۲۹۰ مول در لیتر محاسبه گردید. واحد فعالیت آنزیم به صورت nmol/min/ml serum بیان گردید [۱۳،۸]. برای ارزیابی اثر چند داروی (تهیه شده از کارخانه‌های داروسازی داخل کشور) مورد استفاده در بیماری‌های قلبی- عروقی بر فعالیت PON1 در سرم، فعالیت آنزیم با سوبسترای پاراکسون در حضور این داروها مورد سنجش قرار گرفت.

فعالیت آریل استرازی با فنیل استات (Fluka) به عنوان سوبسترا مورد سنجش قرار گرفت [۵]. مقدار ۱۰ میکرولیتر از سرم به مخلوط واکنش حاوی ۲mmol فنیل استات و ۲mmol $CaCl_2$ در بافر (۱۰۰mmol ,pH ۸/۰) Tris/HCl افزوده شد. سرعت هیدرولیز سوبسترا با روش اسپکتروفتومتری در ۳۷C° و طول موج ۲۷۰nm تعیین گردید. فعالیت آنزیم با ضریب خاموشی ۱۳۱۰ مول در لیتر محاسبه گردید. نتایج به صورت mol/min/ml serum گزارش شد [۵]. کلسترول تام (TC)، تری گلیسرید (TG) و HDL-C با کیت‌های شرکت پارس آزمون (تهران) اندازه‌گیری شدند. LDL-C نیز از فرمول فریدوالد محاسبه گردید [۱۴].

آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۵،۰ انجام گرفت. برای مقایسه دو گروه مورد مطالعه از آزمون‌های Student's t-test و Chi-Square استفاده شد.

نتایج

دو گروه مورد مطالعه در این تحقیق، عبارت بودند از: گروه ۱، شامل بیماران مبتلا به CAD با گرفتگی عروقی کم‌تر از ۵۰٪ و گروه ۲ شامل بیماران مبتلا به CAD با گرفتگی عروقی بیش‌تر از ۷۰٪. جدول ۱ نشان می‌دهد که دو گروه مورد مطالعه از لحاظ پارامترهای سن، جنس، شاخص توده بدنی (BMI) و فشار خون سیستولی و دیاستولی با یک‌دیگر جور شدند به نحوی که مقادیر این پارامترها در دو گروه مورد مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نیست. هم‌چنین، همان‌طور که در این جدول ۱ آمده، پارامترهای LDL-C، کلسترول تام و تری گلیسرید در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری ندارند، اما میزان HDL-C در بیماران با گرفتگی عروقی بیش‌تر از ۷۰٪ نسبت به گروه بیمار با گرفتگی کم‌تر از ۵۰٪ به طور معنی‌داری کاهش یافته بود ($p <$ ۰/۰۳).

جدول ۱. مقایسه ویژگی‌های عمومی و پروفایل لیپیدی بیماران مورد مطالعه

پارامترها	گروه ۱	گروه ۲
تعداد	۶۰	۶۰
سن* (سال)	۵۳/۱ ± ۱۱/۲	۵۶/۵ ± ۹/۹
جنس ** (زن /مرد)	۳۰/۳۰	۳۹/۲۱
شاخص توده بدنی* (kg/m^2 , BMI)	۲۷/۱ ± ۴/۳	۲۷/۳ ± ۴/۳
فشار خون سیستولی* (mmHg)	۱۴۶/۹ ± ۲۷/۸	۱۴۶/۸ ± ۳۰/۶
فشار خون دیاستولی* (mmHg)	۷۴/۵ ± ۱۳/۰	۷۶/۳ ± ۱۱/۴
HDL-C, mg/dl***	۴۲/۵±۱۲/۲	۳۷/۷±۱۰/۳
LDL-C, mg/dl*	۱۰۶/۶±۲۶/۹	۹۸/۲±۳۸/۴
TC, mg/dl*	۱۹۲/۲±۳۴/۵	۱۸۳/۴±۵۲/۸
TG, mg/dl*	۱۹۵/۷±۷۳/۲	۲۰۱±۱۱۷/۳

*داده‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار ارائه شده‌اند. اختلاف این پارامترها در دو گروه معنی‌دار نیست (با آزمون student's t-test محاسبه شد). ** با استفاده از chi-square test مشخص شد که اختلاف این پارامتر در دو گروه معنی‌دار نیست. *** اختلاف این پارامتر در دو گروه معنی‌دار است (P<۰/۰۳ که با آزمون student's t-test محاسبه شد).

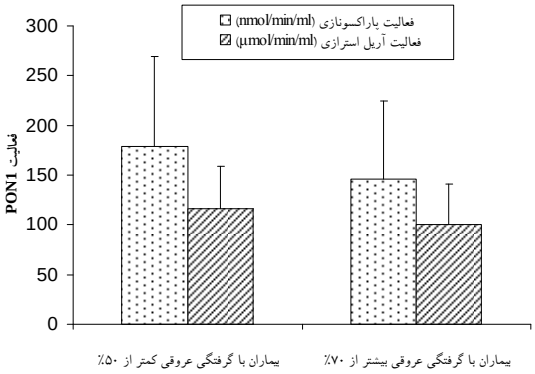
همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی PON1 با افزایش درصد گرفتگی عروقی کاهش می یابد. این دو فعالیت PON1 در بیماران با گرفتگی بیش‌تر از ۷۰٪ به طور معنی‌داری (p<۰/۰۵) نسبت به گروه بیمار با گرفتگی عروقی کم‌تر از ۵۰٪ پایین‌تر است (شکل ۱).

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

جدول۲. مقایسه فعالیت PON1 و پروفایل لیپیدی در بیماران مبتلا به CAD با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰٪ بر حسب تعداد عروق مسدود شده.

تعداد عروق مسدود شده / پارامترها	یک رگ (n=۲۲)	دو رگ (n=۲۰)	سه رگ (n=۱۸)
فعالیت پاراکسونازی (nmol/min/ml)	۱۵۵/۲ ±۶۴/۳	۱۵۱/۴ ±۹۱/۵	۱۳۶/۱ ± ۸۱/۲
فعالیت آریل استرازی (µmol/min/ml)	۱۰۸/۷ ±۳۶/۱	۱۰۰/۱ ± ۴۱/۲	۹۴/۷ ±۴۶/۲
HDL-C, mg/dl	۳۸/۹±۱۱/۱	۳۶/۲±۹/۳	۳۷/۶±۹/۸
LDL-C, mg/dl	۸۷/۵±۳۸/۲	۱۱۳/۱±۴۱/۹*	۹۵/۹±۳۰/۲
TC, mg/dl	۱۷۱/۶±۴۸/۳	۲۰۸/۴ ±۶۰/۱**	۱۶۹/۹±۳۵/۱***
TG, mg/dl	۱۹۶/۶ ±۹۷/۲	۲۳۷/۱ ±۱۵۴/۳	۱۶۵/۹ ± ۶۵/۲

(p< ۰/۰۵) *در مقابل یک رگ، (p< ۰/۰۳) **در مقابل یک رگ، (p< ۰/۰۳)*** در مقابل دو رگ



شکل ۱. فعالیت های پاراکسونازی و آریل استرازی PON1 در بیماران مبتلا به CAD با گرفتگی عروقی کمتر از ۵۰٪ و بیماران با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰٪

داده‌های ارائه داده شده در جدول۲ نشان می‌دهند که فعالیت PON1 و پروفایل لیپیدی در بیماران با گرفتگی عروقی بیش‌تر از ۷۰٪ بر حسب تعداد عروق درگیر شده، دچار چه تغییراتی می‌شوند. هم فعالیت پاراکسونازی و هم فعالیت آریل استرازی با افزایش عروق مسدود شده کاهش می‌یابند، اگر چه این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نیست.

در جدول۳ اثر چند داروی مورد استفاده در بیماری‌های قلبی- عروقی بر فعالیت PON1 در سرم با سوبسترای پاراکسون نشان داده شده است.

بیش‌تر داروهای مورد آزمایش اثر مهاری یا تحریکی قابل ملاحظه‌ای روی فعالیت آنزیم نداشتند. از بین داروهای مورد آزمایش پروپرانولول و نیفدیپین بیش‌ترین اثر مهاری را داشتند. این دو دارو با غلظت مورد آزمایش (۱۰ میکرومولار) ۱۲٪ فعالیت آنزیم را مهار کردند.

جدول ۳. اثر چند داروی مورد مصرف در بیماری های قلبی – عروقی بر فعالیت پاراکسونازی PON1

نام دارو	درصد فعالیت کنترل (n=۳)
کاپتوپریل	۱۰۶ ± ۳
وراپامیل	۹۷ ± ۴
نیفدیپین	۸۸ ± ۲
آملودیپین	۹۲ ± ۱
پروپرانولول	۸۸ ± ۵
تیمولول	۱۰۸ ± ۴
متوپرولول	۹۵ ± ۲
دیلتیازیم	۹۶ ± ۷

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده اند.
غلظت داروها : ۱۰µmol

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر میزان فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی آنزیم پاراکسوناز سرم انسانی (PON1) و پروفایل لیپیدی در بیماران مبتلا به CAD با میزان گرفتگی عروقی متفاوت مورد بررسی قرار گرفت. هم‌چنین، اثر چند داروی مورد استفاده در بیماری های قلبی- عروقی بر فعالیت PON1 مورد ارزیابی قرار گرفت.

در این مطالعه، فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی PON1 در بیمارانی که میزان گرفتگی عروقی آنان زیاد بود

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

(۷۰٪>) به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. این یافته با نتایج به دست آمده توسط محققان دیگر هم‌خوانی داشت. گوهری و هکارانش در مطالعه‌ای که انجام دادند به این یافته رسیدند که فعالیت‌های پاراکسونازی و آریل استرازی PON1 در بیماران مبتلا به CAD نسبت به افراد سالم به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد [۱۰]. گور و همکارانش [۱۵]، آزارسیز و همکارانش [۱۶]، سردار و همکارانش [۱۷]، بلاتر گارین و همکارانش [۱۱]، گرانر و همکارانش [۱۸]، مکنس و همکارانش [۷] در مطالعات خود نشان دادند که فعالیت پاراکسونازی PON1 در بیماران مبتلا به CAD نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد. در تعداد کم‌تری از این مطالعات نیز علاوه بر فعالیت پاراکسونازی، فعالیت آریل استرازی نیز سنجیده شده و مشخص گردیده که این فعالیت PON1 نیز در بیماران مبتلا به CAD نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است [۱۵،۱۱،۱۰]. به هر حال برخی مطالعات نیز ارتباط معنی‌داری بین فعالیت PON1 و CAD پیدا نکردند، برای مثال رحمانی و همکارانش در مطالعه خود به ارتباط معنی‌داری بین فعالیت PON1 و CAD دست نیافتند [۱۹]. نتیجه به‌دست آمده توسط رحمانی و همکارانش شاید به این علت باشد که در مطالعه آنان میزان HDL در بیماران مبتلا به CAD و افراد کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت.

در اکثر این مطالعات فعالیت آنزیم در بیماران مبتلا به CAD با گروه کنترل مقایسه شده است و به تغییر فعالیت آنزیم بر حسب میزان گرفتگی عروقی کم‌تر توجه شده است. گرانر و همکارانش در تحقیق خود بیماران را به دو گروه بیماران مبتلا به CAD با گرفتگی عروقی کم‌تر از ۵۰٪ و بیماران مبتلا به CAD با گرفتگی عروقی بیش‌تر یا مساوی ۵۰٪ تقسیم کردند. البته در تحقیق گرانر و همکارانش فقط فعالیت آریل استرازی PON1 مورد سنجش قرار گرفته است. گور و همکارانش [۱۵]، که در تحقیق خود هر دو فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی را مورد سنجش قرار دادند، بیماران مبتلا به CAD (با گرفتگی عروقی بیش‌تر از ۷۰٪)، بیمارانی را که آنژیوگرافی نرمال داشتند (NCAD) و گروه کنترل را مورد مطالعه قرار دادند. در تحقیق حاضر، برای نشان دادن تغییر فعالیت آنزیم با افزایش گرفتگی عروقی، بیماران به دو گروه با گرفتگی عروقی کم‌تر از ۵۰٪ و گرفتگی عروقی بیش‌تر از ۷۰٪ تقسیم شدند. به این ترتیب دو گروه مورد مطالعه از نظر گرفتگی عروقی تفاوت زیادی داشتند و ارزیابی فعالیت آنزیم در دو گروه تا اندازه‌ای می‌توانست نمایان‌گر تغییر فعالیت آنزیم بر حسب افزایش آتروم باشد.

به دلیل جایگاه PON1 روی HDL و ارتباط نزدیک PON1 با نقش آنتی‌اکسیدانی HDL [۵،۱]، میزان این لیپو پروتئین در بیماران مبتلا به CAD بررسی گردیده و مشخص شده است که میزان HDL در این بیماران پایین‌تر است. گوهری و همکارانش [۱۰]، گور و همکارانش [۱۵]، آزار سیز و همکارانش [۱۶]، سردار و همکارانش [۱۷] و بلاتر گارین و همکارانش [۱۱] در یافته‌های خود این نتیجه را تائید کرده‌اند. البته رحمانی و همکارانش [۱۹] در مطالعه خود بین میزان HDL و CAD زودرس ارتباط معنی‌داری پیدا نکردند. مطالعه حاضر نشان داد که مقدار HDL در بیماران مبتلا به CAD با گرفتگی عروقی ۷۰٪< نسبت به بیماران مبتلا به CAD با گرفتگی عروقی ۵۰٪> به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. این یافته با نتایج به دست آمده در مورد فعالیت آنزیم نیز هم‌خوانی دارد چرا که جایگاه PON1 روی HDL است. به عبارت دیگر، با افزایش گرفتگی عروقی یعنی پیشرفت آتروم میزان HDL پایین‌تر آمده و به تبع آن فعالیت آنزیم PON1 کاهش می‌یابد. از آنجا که HDL، LDL را در مقابل آسیب اکسیداتیو محافظت کرده و از ایجاد ox-LDL جلوگیری می‌کند و PON1 نیز در این عمل‌کرد آنتی‌اکسیدانی HDL نقش کلیدی را ایفا می‌کند با کاهش HDL و در نتیجه کاهش PON1 میزان ox-LDL افزایش یافته که این امر می‌تواند به پیشرفت آتروم بیانجامد [۶،۱].

عوامل دارویی می‌توانند فعالیت PON1 را تحت تأثیر قرار دهند [۱۲]. در این مطالعه، اثر چند داروی مورد استفاده در بیماری‌های قلبی- عروقی بر فعالیت پاراکسونازی PON1 در سرم مورد سنجش قرار گرفت. اکثر داروهای مورد آزمایش

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

اثر مهاری یا تحریکی قابل ملاحظه‌ای روی فعالیت آنزیم نداشتند و بیش‌ترین اثر مهاری مربوط بود به پروپرانولول و نیفدیپین (۱۲٪ مهار). این یافته با نتایج به دست آمده توسط جهانگیری و همکارانش [۲۰] در مورد پروپرانولول هم‌خوانی دارد. البته این محققان غلظت‌های بالایی از پروپرانولول را به کار بردند و حلال آنان نیز متانل بوده است. متانل با غلظت‌های بالاتر از ۰/۲٪ اثر مهاری قابل ملاحظه‌ای بر فعالیت PON1 دارد [۲۱]. بنابراین، در مطالعه حاضر، داروهایی که حلال آن‌ها متانل بود (وراپامیل، نیفدیپین و آملودیپین) به گونه‌ای حل شدند که غلظت متانل در محلول نهایی کم‌تر از ۰/۲٪ باشد. برای بقیه داروها از آب به عنوان حلال استفاده شد.

ما از این مطالعه به این نتیجه رسیدیم که فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی آنزیم PON1 هم‌چنین میزان HDL در بیماران مبتلا به CAD با گرفتگی عروقی ۷۰٪< نسبت به بیماران مبتلا به CAD با گرفتگی عروقی ۵۰٪< پایین‌تر است. به عبارت دیگر، در این بیماران هر دو فعالیت PON1 با پیشرفت آتروم کاهش می‌یابند. بنابراین، این مطالعه می‌تواند از نقش مهم PON1 متصل به HDL در جلوگیری از تشکیل ox-LDL و آنتی آتروژنیک بودن این آنزیم حمایت کند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی و دانشگاه علوم پزشکی تبریز به انجام رسید. در ضمن از همکاری‌های مسئولین مرکز تحقیقات قلب و عروق بیمارستان شهید مدنی دانشگاه علوم پزشکی تبریز صمیمانه قدردانی به عمل می‌آید.

منابع

[1] Durrington PN, Mackness B, and Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. Arterioscler Thormb Vasc Biol 2001; 21: 473-480.

[2] Yildiz A, Gur M, Demirbag R, Yilmaz R, Akyol S, Aslan M, and Erel O. Paraoxonase and arylesterase activities in untreated dipper and non-dipper hypertensive patients. Clin Biochem 2008; 41: 779-784.

[3] Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, and Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. Free Radic Biol Med 2005; 38: 153-163.

[4] Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, and La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase: evidence for one esterase catalyzing both activities. Drug Metab Dispos 1991; 19: 100-106.

[5] Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo - Parmo SL, and La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density Lipoprotein oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. J Clin Invest 1998; 101: 1581-1590.

[6] Mackness MI, Mackness B, and Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. Atheroscler Suppl 2002; 3: 49 - 55.

[7] Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, and et al. paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 1451 - 1457.

[8] Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, and Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. Arterioscler Thormb Vasc Biol 1999; 330 - 335.

[9] Aviram M. Introduction to the serial review on paraoxonases, oxidative stress, and cardiovascular diseases. Free Radic Biol Med 2004; 37: 1301-1303.

[10] Hosseini Gohari L, Firooz Rai M, Zavarei A, Nafisi N. Study of paraoxonase phenotypes and its actvity in patients with coronary artery stenosis. J Iran Uni Med Sci 2005; 46: 275-286 (Persian).

[11] Blatter Garin MC, Moren X, and James RW. Paraoxonase-1 and serum concentrations of HDL-cholesterol and apoA-I. J Lipid Res 2006; 47: 515-520.

[12] Aviram M, and Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. Curr Opin Lipidol 2005; 16: 393-399.

[13] Kural BV, Orem C, Uydu HA, Alver A, and Orem A. The effects of lipid-lowering therapy on paraoxonase activities and their relationships with the oxidant-antioxidant system in patients with dyslipidemia. Coron Artery Dis 2004; 15: 277-283.

[14] Friedwald WT, Levy RI, and Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.

[15] Gur M, Aslan M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Selek S, and et al. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. Eur J Clin Invest 2006; 36: 779-787.

[16] Azarsiz E, Kayikcioglu M, Payzin S, and Yildirim Sözmen E. PON1 activities and oxidative markers of LDL in patients with angiographically proven coronary artery disease. Int J Cardiol 2003; 91: 43 -51.

[17] Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandol E, Yesilbursa D, and Serdar A. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. Clin Biochem 2006; 39: 794-803.

[18] Graner M, James RW, Kahri J, Nieminen MS, Syvanne M, and Taskinen MR. Association of paraoxonase-1 activity and concentration with angiographic severity and extent of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2429 -2435.

[19] Rahmani M, Raiszadeh F, Solati M, Hedayati M, Miroliaee M, Azizi F. Association of lipoproteins, apolipoproteins and paraoxonase enzyme and premature coronary artery disease. Kowsar Med J 2002; 4: 253-259 (Persian).

[20] Jahangiri A, Mahmoudian M, Jalalizadeh H, and Shafiee A. Paraoxonase inhibition by propranolol. Iran J Pharm Res 2004; 3: 155-158 (Persian).

[21] Eckerson HW, Romson J, Wyte C, and La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. Am J Hum Genet 1983; 35: 214-227

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

Paraoxonase and Arylesterase activities of human serum paraoxonase in coronary artery disease

Abdolkarim Mahrooz (M.Sc)*[1], Mohammad Nouri (Ph.D)[1], Mohammad Reza Rashidi (Ph.D)[2], Naser Aslanabadi (M.D)[3], Dordi Qujeq (Ph.D)[4], Atefe Azari (B.Sc)[5]

1 - Dept. of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences , Tabriz , Iran
2 - Dept. of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz , Iran
3 - Cardiovascular Center, Shaheed Madani hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz , Iran
4 – Dept. of Biochemistry, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences , Babol , Iran
5 - Clinical laboratory, Shaheed Madani hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz , Iran.

(Received: 9 Jul 2008 Accepted: 3 Feb 2009

Introduction: Considering the importance of serum paraoxonase (PON1) in preventing from production of oxidized low-density lipoprotein (LDL), and consequently, its role in prohibiting from development of atherosclerosis, we investigated paraoxonase and arylesterase activities of PON1 in patients with coronary artery disease (CAD) and with different coronary stenosis.

Materials and Methods: In the present study, 120 patients with CAD were examined and their stenosis documented by coronary angiography. Then, the patients were divided into two groups: 60 patients with less than 50% of stenosis and 60 patients with more than 70% of stenosis. Paraoxonase and arylesterase activity was measured with substrates of paraoxon and phenylacetate, respectively. The effects of eight drugs, which are prescribed in cardiovascular diseases, were assayed on paraoxonase activity.

Results: There were no significant differences in LDL-C, total cholesterol and triglyceride levels between two groups, but HDL levels in patients with >70% of stenosis were significantly decreased as compared with those of patients who had <50% of stenosis ($P<0.03$). Both paraoxonase and arylesterase activity in patients with >70% of stenosis were significantly lower ($P<0.05$) than patients with<50% of stenosis.

Conclusion: Paraoxonase and arylesterase activities of PON1 and HDL levels in patients with >70% of stenosis were lower than patients with <50% of stenosis. In other words, the PON1 activities and HDL levels decrease with progression of atheroma. Therefore, the study might support the important role of HDL-bound PON1 in preventing from formation of ox-LDL and its anti-atherogenic activity.

Key words: Human serum paraoxonase, Arylesterase, Coronary artery disease, Atherosclerosis.

* Corresponding author Fax: +98 411 3364666 Tel: +98 411 3364666
kmahrooz@yahoo.com

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]