مقاله پژوهشی

تأثیر اتانول بر سطح پلاسمایی سرلوپلاسمین و میزان آنزیم CaMKII در بافت قلب موش‌های صحرایی

الهه حشمتی[۱]، محمد علیزاده[۲]*

تاریخ دریافت ۱۳۹۶/۰۶/۲۱ تاریخ پذیرش ۱۳۹۶/۰۹/۰۱

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: مصرف مزمن الکل سبب ایجاد ناهنجاری‌های قلبی مانند کاردیومیوپاتی، بیماری‌های عروق کرونر، فشارخون و سکته قلبی می‌شود. باوجوداینکه اثرات مزمن الکل بر سیستم قلبی‌عروقی به‌خوبی اثبات شده است اما مکانیسم‌های مولکولی که در ایجاد این ناهنجاری‌ها نقش دارند به‌خوبی موردمطالعه قرار نگرفته‌اند. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر مصرف اتانول بر میزان آنزیم CaMKII بافت قلب و سطح پلاسمایی سرلوپلاسمین بود.

روش کار: ۱۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار، به دو گروه کنترل و اتانول (Eth) تقسیم شدند. گروه کنترل غذای معمولی و گروه اتانول روزانه ۴/۵ گرم اتانول به ازا هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت محلول در آب ۲۰درصد وزن به حجم از طریق گاواژ و غذای معمولی دریافت می‌کردند. پس از ۶ هفته، سطح بافتی آنزیم CaMKII و سطح پلاسمایی سرلوپلاسمین اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج به‌دست‌آمده نشان داد به‌رغم افزایش سطح بافتی آنزیم CaMKII در گروه اتانول در مقایسه با گروه کنترل، این افزایش به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۷۵). افزون بر این، اختلاف معنی‌داری میان سطح پلاسمایی سرلوپلاسمین میان گروه‌های کنترل و اتانول وجود نداشت (P=۰/۹۹۳).

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه بیانگر این است که این دو ماده باوجوداینکه در ناهنجاری‌های قلبی نقش مهمی دارند در آسیب قلبی ناشی از مصرف اتانول نقش ندارند.

کلیدواژه‌ها: اتانول، قلب، کلسیم‌کالمودولین پروتئین‌کیناز II، سرلوپلاسمین

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هشتم، شماره دهم، ص۶۳۶-۶۲۹، دی ۱۳۹۶

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه علوم تغذیه، تلفن: ۰۴۴-۳۲۷۸۰۸۰۳

Email: alizade85@yahoo.com

مقدمه

مطالعات قبلی نشان دادند که مصرف مزمن اتانول سبب بروز طیف گسترده‌ای از اختلالات ساختاری و عملکردی در سیستم قلبی عروقی می‌گردد. ازنظر ساختاری اتانول سبب ایجاد فیبروز بافت قلبی، اختلال ساختار در میوفیبریل‌ها، هیپرتروفی بطن چپ و انفارکتوس میوکارد می‌شود(۱، ۲). علاوه بر اختلالات ساختاری، اختلالات عملکردی مانند کاهش قدرت انقباض قلب، برون‌ده قلبی، کسر تخلیه و ناهنجاری‌های عروق بزرگ در مدل‌های انسانی و حیوانی بر اثر مصرف مزمن اتانول نیز گزارش شده است(۳، ۴). برخی از مکانیسم‌های تأثیر مصرف مزمن اتانول بر سیستم قلبی‌عروقی که در مطالعات مختلف به آن‌ها اشاره‌شده شامل: افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌گر (ROS) یا کاهش سطح و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت، افزایش اتواکسیداسیون کاتکول آمین‌ها، افزایش آنژیوتانسین II و سطح نوراپی نفرین است(۵). باوجوداینکه برخی از جنبه‌های مختلف اثرات مضر مصرف اتانول بر ساختمان و عملکرد سیستم قلبی عروقی شناخته شده است اما مکانیسم یا مکانیسم‌های این اختلالات هنوز موردبحث می‌باشد.

بر اساس اطلاعات موجود یکی از عوامل دخیل در پاتوژنز بیماری‌های قلبی اختلال عملکرد آنزیم کلسیم‌کالمودولین پروتئین کیناز II (CaMKII) می‌باشد(۶). آنزیم CaMKII در تنظیم عملکردهای سلولی گوناگون همچون رشد، تمایز، چرخه سلولی و بیان ژن نقش دارد(۷). در بافت قلب آنزیم CaMKII در تنظیم هموستاز کلسیم نقش اساسی دارد(۸). این آنزیم می‌تواند بیان ژن فاکتورهای رونویسی و جابه‌جایی کلسیم را تنظیم کند. بنابراین تحت شرایط فیزیولوژیک به عملکرد طبیعی قلب کمک می‌کند(۹).

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[۲] دانشیار علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-12-06]

آنزیم CaMKII در نوسان چندین پروتئین کلیدی دخیل در تنظیم حاد هموستاز کلسیم ازجمله گیرنده‌های ریانودین (RyR)، کانال‌های Ca^{2+}-ATP_{ase} شبکه سارکوپلاسمی، فسفولامبان و کانال‌های کلسیمی نوع L در میوسیت‌های بطنی دخالت دارد(۱۰). تغییر در عملکرد CaMKII می‌تواند از طریق پیشبرد مکانیسم‌های منجر به هیپرتروفی، اختلال در عملکرد پروتئین‌های دخیل در جابه‌جایی کلسیم و یا آپوپتوزیس به ایجاد و پیشرفت نارسایی قلبی کمک کند(۱۱). در طول دو دهه اخیر Anderson و همکاران شواهدی را در زمینه نقش پاتولوژیک آنزیم CaMKII ارائه کردند. آن‌ها مشاهده کردند، فعالیت CaMKII در میوکاردیوم تحت شرایطی همچون هیپرتروفی و انفارکتوس، و همچنین در شرایط استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد(۱۲-۱۴). بعلاوه افزایش سه برابری فعالیت CaMKII و افزایش دو برابری بیان ژن این آنزیم در افراد با نارسایی قلبی همراه با کاردیومیوپاتی گشاد شده گزارش شده است(۱۵).

از دیگر عوامل مؤثر در پاتوژنز بیماری‌های قلبی می‌توان به افزایش سطح سرولوپلاسمین (CP) به‌عنوان یک پروتئین التهابی اشاره کرد(۱۶). سرلوپلاسمین پروتئینی است که توسط سلول‌های کبدی (هپاتوسیت‌ها) سنتز می‌شود. این پروتئین فاز حاد متصل شونده به مس، در شرایط التهاب افزایش می‌یابد(۱۷). در بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط میان سطح پلاسمایی افزایش یافته‌ی مارکرهای التهابی مانند C-reactive protein(CRP)، فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور آلفا (TNF-α) و مارکرهای التهابی دیگر با بروز بیماری‌های قلبی عروقی گزارش شده است(۱۸). اگرچه مکانیسم تأثیر CP بر بروز بیماری‌های قلبی موردبحث است، مطالعات مختلف به نقش آن در ایجاد اترواسکلروز و پراکسیداسیون لیپیدی به‌عنوان عاملی در ایجاد ناهنجاری‌های قلبی اشاره می‌کنند(۱۹، ۲۰). مطالعات اخیر نشان داده‌اند، افزایش سطح سرلوپلاسمین می‌تواند منجر به اکسیداسیون نیتریک‌اکساید (NO) و به دنبال آن منجر به افزایش تولید گونه‌های اکسیدانت و آسیب اکسیداتیو سلولی گردد(۲۱، ۲۲). مطالعات قبلی از نقش سرلوپلاسمین در بروز فیبریلاسیون عروقی(۲۳) و اختلالات اندوتلیال سخن گفته‌اند(۲۲) و سطح بالای سرلوپلاسمین را به‌عنوان یک فاکتور خطر مستقل بیماری‌های عروق کرونر (CAD) گزارش کرده‌اند (۲۴). همچنین افزایش سطح سرلوپلاسمین در بیماران با نارسایی قلبی نیز گزارش شده است(۲۵، ۲۶).

با توجه به اینکه مطالعات قبلی نشان داده‌اند که مصرف اتانول سبب اختلال در هموستاز کلسیم می‌گردد و آنزیم کلسیم-کالمودولین پروتئین کیناز نیز در هموستاز کلسیم نقش مهمی دارد در این مطالعه ما به بررسی تأثیر مصرف مزمن اتانول بر میزان این آنزیم در بافت قلبی پرداختیم. همچنین با توجه به اینکه اتانول اثرات سوء خود را عمدتاً از طریق روندهای التهابی و استرس اکسیداتیو اعمال می‌کند و نیز پروتئین سرلوپلاسمین در اتیولوژی بیماری‌های قلبی عروقی نقش مهمی دارد تغییرات این پروتئین نیز موردبررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

تمام آزمایش‌ها بر روی مدل‌های حیوانی بر اساس منشور اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شد. جهت انجام آزمایش‌ها تعداد ۱۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۱۰±۲۲۰ گرم انتخاب شدند. سپس جهت جلوگیری از ایجاد استرس در موش‌ها، هر چهار سر حیوان در یک قفس مخصوص در حیوان‌خانه‌ی گروه فیزیولوژی در اتاقی با دما و رطوبت استاندارد و سیکل زمانی ۱۲ ساعت روشنایی-۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. موش‌ها به دو گروه، گروه کنترل و اتانول (Eth) تقسیم شدند. گروه کنترل غذای معمول جوندگان و گروه اتانول (Eth) غذای معمول جوندگان و روزانه ۴/۵ گرم اتانول به ازا هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت محلول در آب ۲۰درصد وزن به حجم از طریق گاواژ دریافت کردند.

نمونه‌گیری:

بعد از پایان ۴۲ روز مطالعه، موش‌های صحرایی وزن شده و بعد با تزریق داخل صفاقی هیدرات کلراید ۱۰درصد (۰/۵ cc به ازا هر ۱۰۰ گرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. سپس ۲ cc خون توسط سرنگ حاوی EDTA از طریق قلب جمع‌آوری شد. بعد از سانترفیوژ نمونه‌های پلاسما تا انجام آزمایش‌ها در دمای در دمای ۲۰°c- نگهداری شد. جهت اندازه‌گیری میزان بافتی آنزیم CaMKII قسمتی از بافت قلب در بافر فسفات PH=۷/۴ به‌صورت ۱۰درصد وزن به حجم در یک چرخه سرد یا یخی اول به‌وسیله هموژنایزرو سپس توسط دستگاه سونیکاتور تحت تأثیر امواج مافوق صوت قرار گرفت تا سلول‌ها به‌طور کامل باز شوند. پس‌ازاین مرحله، نمونه‌ها سانترفیوژ شده، محلول بالایی جمع‌آوری شد و تا انجام آزمایش در دمای و در دمای ۸۰°c- نگهداری شد.

اندازه‌گیری میزان بافتی آنزیم CaMKII:

اندازه‌گیری میزان بافتی آنزیم CaMKII بافت قلب به روش الیزا (با استفاده از کیت ZellBio GmbH ساخت کشور آلمان) با توجه به دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. این آزمایش بر اساس تکنیک مستقیم ساندویچ به‌صورت فاز جامد آنزیم ایمنواسی، انجام گرفت. برای این کار ابتدا آنتی‌بادی مخصوص آنزیم CaMKII، streptavidin-HRP، سپس نمونه‌ها و محلول‌های استاندارد بعد از آماده‌سازی مطابق دستورالعمل داخل میکروپلیت ریخته

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-12-06]

شدند.CaMKII در نمونه‌ها با آنتی‌بادی باند شد. بعد از انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه، ۵ مرتبه شست‌وشو انجام شد که در این حالت مواد باند نشده برداشته شدند. سپس محلول Chromogen A و سپس محلول Chromogen B به هریک از خانه‌های میکروپلیت اضافه شد. بعد از انکوباسیون مجدد در دمای ۳۷ درجه، محلول Stop solution به هریک از خانه‌های میکروپلیت اضافه کردیم سپس خوانش توسط دستگاه الیزاریدر انجام شد. با توجه به غلظت محلول‌های استاندارد و جذب‌های متناظر منحنی جذب مربوط به استانداردها رسم شد. محدوده‌ی ارزیابی توسط کیت ۱-۳۲ng/ml با حساسیت ۰/۱ng/ml بود.

اندازه‌گیری سطح سرلوپلاسمین:

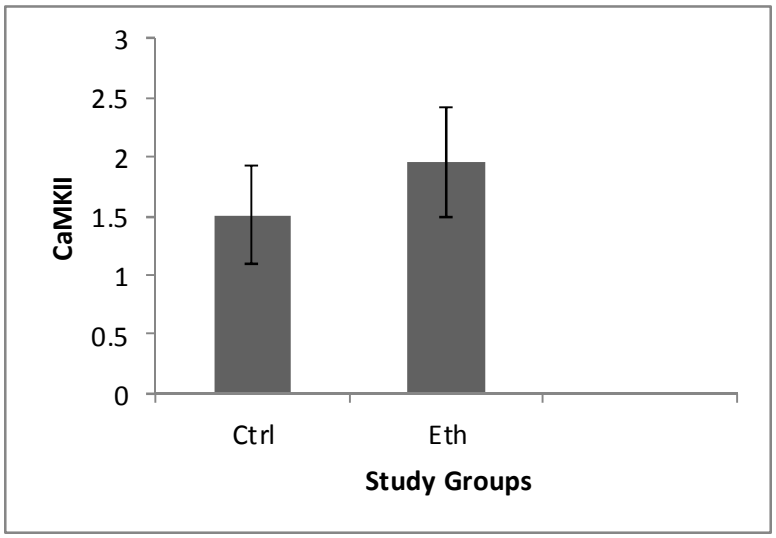
سرولوپلاسمین با روش مونوبایندینگ (با استفاده از کیت Binding Site ساخت کشور انگلستان) اندازه‌گیری شد. در این آزمایش که با استفاده از آنتی‌بادی مربوطه غیرمحلول بود. در دستگاه نفلومتری میزان سرولوپلاسمین به‌طور اتوماتیک اندازه‌گیری و با استفاده از منحنی استاندارد داخل دستگاه قرائت شد.

در این مطالعه از نرم‌افزار SPSS16 تحت ویندوز روش t-test مستقل جهت مقایسه زوجی گروه‌ها استفاده شد. در تمامی موارد P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج مربوط به اندازه‌گیری سطح بافتی آنزیم CaMKII:

پس از ۴۲ روز مداخله نمونه‌های بافتی جهت اندازه‌گیری سطح آنزیم CaMKII مورد استفاده قرار گرفت. با توجه به نمودار ۱، علی‌رغم اینکه سطح آنزیم در بافت قلب در گروه اتانول ۱/۹۵ ±۰/۴۶ بود که در مقایسه با گروه کنترل با سطح بافتی آنزیم معادل ۱/۵۱ ±۰/۴۲ بالاتر بود اما این اختلاف ازنظر آماری معنی‌دار نبود. (P=۰/۷۵)

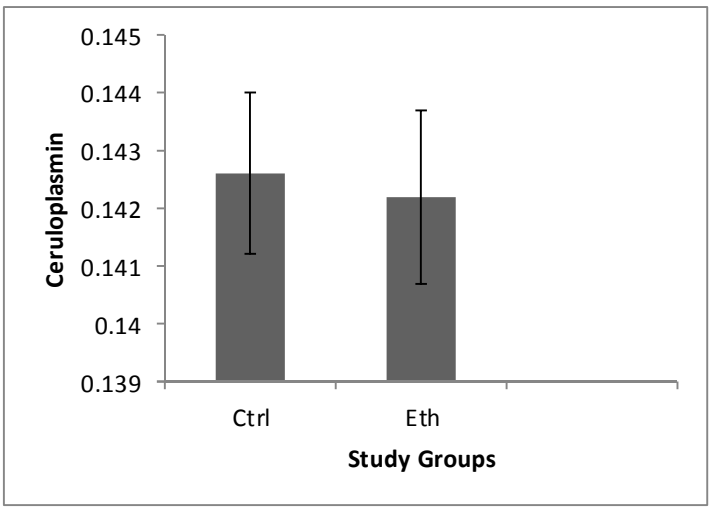


نمودار (۱): میانگین سطح بافتی آنزیم CaMKII در گروه‌های کنترل (Ctrl)، اتانول (Eth)

نتایج مربوط به اندازه‌گیری سطح پلاسمایی سرلوپلاسمین:

پس از پایان مداخله، اندازه‌گیری سطح پروتئین التهابی سرلوپلاسمین در نمونه‌های پلاسمای دو گروه کنترل و اتانول انجام شد. با توجه به نمودار ۲، سطح پلاسمایی سرلوپلاسمین در گروه اتانول ۰/۱۴۲۲ ±۰/۰۰۱۵ در مقایسه با گروه کنترل با سطح پلاسمایی سرلوپلاسمین ۰/۱۴۲۶ ± ۰/۰۰۱۴ اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (P=۰/۹۹۳).

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-12-06]



نمودار (۱): میانگین سطح پلاسمایی ceruloplasmin در گروه‌های کنترل (Ctrl)، اتانول (Eth)

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه برای نخستین بار میزان بافتی آنزیم CaMKII در قلب موش‌های صحرایی در مواجهه با اتانول اندازه‌گیری شد. اگرچه مطالعات متعدد از مصرف مزمن الکل به‌عنوان عامل بیماری-های بافت و عملکرد قلب سخن گفته‌اند(۱-۴)، اما مکانیسم‌های دقیق مولکولی که به‌واسطه‌ی آن‌ها الکل منجر به بروز ناهنجاری‌های قلبی می‌شود کاملاً مشخص نیست. مطالعات زیادی از تغییر میزان آنزیم CaMKII به‌عنوان عاملی در ایجاد هیپرتروفی و نارسایی قلبی سخن گفته‌اند(۱۱). تغییرات بیان این آنزیم در سطح رونویسی در شرایط پاتولوژیک همچون کاردیومیوپاتی گشاد شده، انفارکتوس قلبی، آریتمی و نارسایی قلبی گزارش شده است(۲۷، ۲۸). افزایش استرس اکسیداتیو از مشخصه‌های مهم بیماری‌های قلبی عروقی است(۶). از سوی دیگر مصرف طولانی‌مدت الکل منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو در میوکاردیوم به‌صورت مستقیم، از طریق تولید رادیکال‌های آزاد و به‌صورت غیرمستقیم، از طریق فعال کردن سایر سیستم‌ها و هورمون‌ها مثل آنژیوتانسین II می‌شود(۵). در حقیقت برای بسیاری از بیماری‌های مزمن افزایش استرس اکسیداتیو ناهنجار بوده و به پیشرفت بیماری و افزایش شدت آن کمک می‌کند. آنزیم NADPH اکسیداز و میتوکندری، هر دو از منابع تولید ROSs[1] جهت اکسیداسیون CaMKII و تولید ox-CaMKII[2] به‌حساب می‌آیند. با توجه به مطالعات قبلی، فاکتورهای دیگر مانند هیپرگلیسمی، افزایش Na^+ داخل سلولی، سیتوکین‌ها، اندوتوکسین‌ها، آنژیوتانسین II و آلدسترون توان افزایش ox-CaMKII را در میوکاردیوم دارند(۶). افزایش بیان و فعالیت این آنزیم تحت تأثیر گونه‌های اکسیژن واکنش‌گر (ROS) می‌تواند منجر به تجمع Ca و Na داخل سلولی می‌شود(۲۹). افزایش کلسیم داخل سلولی می‌تواند از طریق افزایش بیان ژن‌های هیپرتروفیک وابسته به کلسیم منجر به بروز هیپرتروفی گردد(۱۱). باوجود شواهد موجود در زمینه ارتباط افزایش فعالیت این آنزیم با بروز هیپرتروفی و نارسایی قلبی، مطالعه‌ی ما افزایش سطح بافتی این آنزیم را تحت تأثیر مصرف اتانول نشان نداد.

متغیر دیگری که در این مطالعه موردبررسی قرار گرفت، تغییر سطح پلاسمایی سرلوپلاسمین بود. مطالعات بالینی، افزایش سطح مارکرهای التهابی در بیماران با نارسایی قلبی (HF)[3] و ارتباط میان افزایش مارکرهای التهابی با پیش‌آگهی ضعیف در این بیماران را گزارش کردند(۳۰). در مطالعه Hammadah، افزایش سرلوپلاسمین به‌عنوان ریسک فاکتور مستقل بیماری عروق کرونر (CAD)[4] گزارش شد(۲۴). مطالعه‌ی دیگری افزایش بروز HF در بیماران با سطح بالای سرلوپلاسمین به همراه چهار فاکتور التهابی دیگر را در طول ۲۲ سال پیگیری نشان داد(۳۱). مکانیسم تأثیر CP بر بروز بیماری‌های قلبی هنوز به‌طور کامل مشخص نیست. اگرچه نقش فرواکسیدازی سرلوپلاسمین که Fe^{2+} را به Fe^{3+} تبدیل می‌کند، می‌تواند در جلوگیری از آسیب سلولی ناشی از رادیکال‌های آزاد حاصل از آهن مانند اکسیداسیون لیپیدی، آسیب پروتئین و DNA نقش داشته باشد، این تأثیرات تنها در سطح سلولی به اثبات رسیدند(۳۲). با توجه به مطالعات قبلی، به نظر می‌رسد CP نقش

[1] Reactive Oxygen Species
[2] Oxidized-CaMKII
[3] Heart failure
[4] Coronary Artery Disease

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-12-06]

خود در بروز بیماری‌های قلبی را از طریق اکسیداسیون NO و القا هیپوکسی اعمال می‌کند(۲۱، ۳۳). در این مطالعه تغییری در سطح پلاسمایی سرلوپلاسمین در گروه اتانول در مقایسه با گروه کنترل رخ نداد. ازآنجایی‌که با توجه به اطلاعات ما، مطالعه‌ای در زمینه نقش اتانول بر تغییرات سطح پلاسمایی سرلوپلاسمین انجام‌نشده و با در نظر گرفتن عدم‌تغییر سطح پلاسمایی سرلوپلاسمین در این مطالعه تحت تأثیر اتانول، به نظر می‌رسد اتانول نقش خود در بروز بیماری‌های قلبی را از طریق تغییر سطح پلاسمایی سرلوپلاسمین اعمال نمی‌کند.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه می‌توان گفت، اگرچه مصرف مزمن اتانول می‌تواند منجر به بروز ناهنجاری-های سیستم قلبی‌عروقی گردد، این ناهنجاری‌ها احتمالاً به‌واسطه‌ی تأثیر اتانول بر آنزیم CaMKII یا سرلوپلاسمین اتفاق نمی‌افتد. باوجوداینکه در این مطالعه سطح آنزیم CaMKII در بافت قلب در گروه اتانول افزایش معنی‌داری نداشت، بررسی تغییر بیان ایزوفرم-های گوناگون این آنزیم در سطح رونویسی و ترجمه و همچنین استفاده از مدل‌های حیوانی تغییر ژنتیک یافته اطلاعات دقیق‌تری از تأثیر اتانول بر ایزوفرم‌های مختلف این آنزیم فراهم خواهد کرد.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه که این پژوهش را تأمین مالی نموده‌اند مراتب تشکر و قدردانی را به عمل می‌آوریم. همچنین از کارکنان محترم آزمایشگاهی فیزیولوژی و بیوشیمی که همکاری ویژه‌ای در انجام این پژوهش داشته‌اند، تشکر می‌نماییم. این مقاله برگرفته از پایان-نامه کارشناسی ارشد علوم‌تغذیه می‌باشد.

References:

1. Shirpoor A, Nemati S, Ansari MHK, Ilkhanizadeh B. The protective effect of vitamin E against prenatal and early postnatal ethanol treatment-induced heart abnormality in rats: a 3-month follow-up study. Int Immunopharmacol 2015;26: 72-9.
2. Thomas AP, Rozanski DJ, Renard DC, Rubin E. Effects of ethanol on the contractile function of the heart: a review. Alcoholism: Clin Experimen Res 1994;18: 121-31.
3. Shirpoor A, Salami S, Khadem-Ansari MH, Heshmatian B, Ilkhanizadeh B. Long-term ethanol consumption initiates atherosclerosis in rat aorta through inflammatory stress and endothelial dysfunction. Vascular pharmacol 2012;57: 72-7.
4. Norouzi L, Shirpoor A, Khadem Ansari MH, Ilkhanizadeh B. Vitamin E attenuates alcohol-induced aortic wall damage in rats. Artery Res 2015;10: 20-6.
5. Piano MR, Phillips SA. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights. Cardiovascular toxicology 2014;14: 291-308.
6. Anderson ME. Oxidant stress promotes disease by activating CaMKII. J Molecular Cellular Cardiol 2015;89: 160-7.
7. Massé T, Kelly PT. Overexpression of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II in PC12 cells alters cell growth, morphology, and nerve growth factor-induced differentiation. J Neuroscience 1997;17: 924-31.
8. Braun AP, Schulman H. The multifunctional calcium/calmodulin-dependent protein kinase: from form to function. Annual Rev Physiol 1995;57: 417-45.
9. Zhang T, Maier LS, Dalton ND, Miyamoto S, Ross J, Bers DM, et al. The δC isoform of CaMKII is activated in cardiac hypertrophy and induces dilated cardiomyopathy and heart failure. Circulation Res 2003;92: 912-9.
10. Zhang T, Miyamoto S, Brown JH. Cardiomyocyte calcium and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II: friends or foes? Recent progress in hormone research 2004;59: 141-68.
11. Zhang T, Brown JH. Role of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II in cardiac hypertrophy and heart failure. Cardiovascular Res 2004;63: 476-86.
12. Anderson ME, Braun AP, Wu Y, Lu T, Wu Y, Schulman H, et al. KN-93, an inhibitor of multifunctional Ca++/calmodulin-dependent protein kinase, decreases early afterdepolarizations

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-12-06]

that determines endocrine NO homeostasis. Nat Chem Biol 2006;2(9):486–93.

22. Cappelli-Bigazzi M, Ambrosio G, Musci G, Battaglia C, Bonaccorsi di Patti MC, Golino P, et al. Ceruloplasmin impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta. Am J Physiol 1997;273(6 Pt 2):H2843-2849..
23. Adamsson Eryd S, Sjögren M, Smith JG, Nilsson PM, Melander O, Hedblad B, et al. Ceruloplasmin and atrial fibrillation: evidence of causality from a population-based Mendelian randomization study. J Intern Med 2014;275(2):164–71.
24. Reunanen A, Knekt P, Aaran RK. Serum ceruloplasmin level and the risk of myocardial infarction and stroke. Am J Epidemiol 1992;136(9):1082–90.
25. Xu Y, Lin H, Zhou Y, Cheng G, Xu G. Ceruloplasmin and the extent of heart failure in ischemic and nonischemic cardiomyopathy patients. Mediators Inflamm 2013;2013:348145.
26. Kaya Z, Kaya BC, Sezen H, Bilinc H, Asoglu R, Yildiz A, et al. Serum ceruloplasmin levels in acute decompensated heart failure. Clin Ter 2013;164(3):e187-191.
27. Erickson JR, Joiner MA, Guan X, Kutschke W, Yang J, Oddis CV, et al. A dynamic pathway for calcium-independent activation of CaMKII by methionine oxidation. Cell 2008;133(3):462–74.
28. Maier LS. CaMKIIdelta overexpression in hypertrophy and heart failure: cellular consequences for excitation-contraction coupling. Braz J Med Biol Res 2005;38(9):1293–302.
29. Anderson ME, Brown JH, Bers DM. CaMKII in myocardial hypertrophy and heart failure. J Mol Cell Cardiol 2011;51(4):468–73.
30. de Virginy DRB. Novel and potential future biomarkers for assessment of the severity and prognosis of chronic heart failure : a clinical review. Heart Fail Rev 2006;11(4):333–4.

in rabbit heart. J Pharmacol Exp Ther 1998;287(3):996–1006.

13. Wu Y, Roden DM, Anderson ME. Calmodulin kinase inhibition prevents development of the arrhythmogenic transient inward current. Circ Res 1999;84(8):906–12.
14. Wu Y, MacMillan LB, McNeill RB, Colbran RJ, Anderson ME. CaM kinase augments cardiac L-type Ca2+ current: a cellular mechanism for long Q-T arrhythmias. Am J Physiol 1999;276(6 Pt 2):H2168-2178..
15. Kirchhefer U, Schmitz W, Scholz H, Neumann J. Activity of cAMP-dependent protein kinase and Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase in failing and nonfailing human hearts. Cardiovasc Res 1999;42(1):254–61.
16. Hammadah M, Fan Y, Wu Y, Hazen SL, Tang WHW. Prognostic value of elevated serum ceruloplasmin levels in patients with heart failure. J Card Fail 2014;20(12):946–52.
17. Qian ZM, Chang YZ, Leung G, Du JR, Zhu L, Wang Q, et al. Expression of ferroportin1, hephaestin and ceruloplasmin in rat heart. Biochim Biophys Acta 2007;1772(5):527–32.
18. Lowe GDO. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. J Thromb Haemost 2005;3(8):1618–27.
19. Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E, Mukhopadhyay CK. Ceruloplasmin and cardiovascular disease. Free Radic Biol Med 2000;28(12):1735–44.
20. Giurgea N, Constantinescu MI, Stanciu R, Suciu S, Muresan A. Ceruloplasmin - acute-phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease. Med Sci Monit 2005;11(2):RA48-51.
21. Shiva S, Wang X, Ringwood LA, Xu X, Yuditskaya S, Annavajjhala V, et al. Ceruloplasmin is a NO oxidase and nitrite synthase

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-12-06]

31. Engström G, Hedblad B, Tydén P, Lindgärde F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with increased incidence of heart failure: a population-based cohort study. Atherosclerosis 2009;202(2):617–22.
32. Cabassi A, Binno SM, Tedeschi S, Ruzicka V, Dancelli S, Rocco R, et al. Low serum ferroxidase I activity is associated with mortality in heart failure and related to both peroxynitrite-induced cysteine oxidation and tyrosine nitration of ceruloplasmin. Circ Res 2014;114(11):1723–32.
33. Mukhopadhyay CK, Mazumder B, Fox PL. Role of hypoxia-inducible factor-1 in transcriptional activation of ceruloplasmin by iron deficiency. J Biol Chem 2000;275(28):21048–54.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-12-06]

Original Article

THE EFFECT OF ETHANOL ON PLASMA CERULOPLASMIN LEVEL AND CAMKII IN RATS'S HEART

*Elaheh Heshmati[1], Mohammad Alizadeh[2]**

Received: 12 Sep, 2017; Accepted: 22 Nov, 2017

Abstract

Background & Aims: Chronic alcohol consumption has been associated with cardiovascular abnormalities, including cardiomyopathy, hypertension, coronary artery disease, and stroke. Although the association between chronic alcohol intake and cardiac abnormality is well-known, the exact underlying molecular mediators involved in alcohol-induced heart abnormalities remain elusive. The aim of this study was to investigate the effect of chronic alcohol intake on plasma ceruloplasmin level and calcium /calmodulin-depedent protein kinase II in male Wistar rats' heart.

Materials & Method: Sixteen male Wistar rats were divided into two groups, control and ethanol groups. Rats in the ethanol group received ethanol with a dose of 4.5 g/kg body weight saluted in tap water (20% w/v) and administrated intragastrically by gavage once a day. After six weeks of treatment, plasma ceruloplasmin level and CaMKII of heart tissue were measured.

Results: Although the results revealed an increase in CaMKII amount in the ethanol group, compared to that in the control group, it did not reach statistical significance (P-value: 0.75). In addition, there was no significant difference between plasma ceruloplasmin level in the ethanol group and control group (P-value=0.993).

Conclusions: According to results of the current study, although both CaMKII and ceruloplasmin have well known impact on cardiovascular abnormalities, they cannot be considered as molecular mediators involved in alcohol-induced heart disorders.

Keywords: Ethanol, Heart, Calcium /Calmodulin-depedent protein kinaseII, Ceruloplasmin

Address: Department of Nutrition, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: +984432780803

Email: alizade85@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2018: 28(10): 628 ISSN: 1027-3727

[1] *MSc Student in Nutrition, Department of Nutrition, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*

[2] *Associate Professor, Department of Nutrition, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-12-06]