

## اثر آهن و ویتامین E بر نفوذپذیری اندوتلیوم آئورت و عروق کرونر در خرگوش‌های تغذیه شده با رژیم پر کلسترول

دکتر مجید خزاعی<sup>۱</sup>، دکتر محمد کجباف<sup>۲</sup>، دکتر عبدا... کجباف<sup>۲</sup>، دکتر غلامرضا دشتی<sup>۳</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** آترواسکلروز یکی از مهم‌ترین علل بیماری‌های قلبی-عروقی است. مطالعات نشان داده است که یک ارتباط مستقیم بین افزایش نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال و ایجاد یا پیشرفت آترواسکلروز وجود دارد. هدف ما در این مطالعه، بررسی اثر آهن و ویتامین E بر نفوذپذیری سلول اندوتلیوم آئورت و عروق کرونر در خرگوش‌های نر تغذیه شده با رژیم غنی از کلسترول بود.

**روش‌ها:** ۳۰ عدد خرگوش نر به طور تصادفی به ۵ گروه ۶ تایی شاهد، هیپرکلسترولمی (غذای حاوی ۱ درصد کلسترول)، هیپرکلسترولمی و آهن (۵۰ میلی‌گرم بر حسب هر کیلوگرم)، هیپرکلسترولمی و ویتامین E (۵۰ میلی‌گرم بر حسب هر کیلوگرم)، هیپرکلسترولمی و آهن (۵۰ میلی‌گرم بر حسب هر کیلوگرم) و ویتامین E (۵۰ میلی‌گرم بر حسب هر کیلوگرم) تقسیم شدند. آهن و ویتامین E به صورت خوراکی به خرگوش‌ها داده شد. پس از ۴ هفته، نمونه‌ی خونی گرفته شد و نفوذپذیری اندوتلیوم آئورت و عروق کرونر با روش ایوان بلو (Evans blue) اندازه‌گیری گردید.

**یافته‌ها:** مصرف آهن، ویتامین E و مصرف همزمان این دو ماده سبب بهبود پروفایل لیپیدی در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی رژیم پر کلسترول گردید ( $P < 0/05$ ). مصرف آهن نتوانست تغییر معنی‌داری در نفوذپذیری اندوتلیوم آئورت در حیوانات هیپرکلسترولمیک ایجاد کند ( $P > 0/05$ ) اما نفوذپذیری آئورت در گروه هیپرکلسترولمیک دریافت‌کننده‌ی ویتامین E و مصرف توأم آهن و ویتامین E کمتر از گروه هیپرکلسترولمیک بود ( $P < 0/05$ ). مصرف آهن و ویتامین E اثری بر نفوذپذیری عروق کرونر نداشت ( $P > 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد اثرات احتمالی آهن بر فرایند آترواسکلروز از طریق اثر بر نفوذپذیری عروق نمی‌باشد، در حالی که تغییر در نفوذپذیری اندوتلیوم می‌تواند به عنوان یکی از مکانیسم‌های اثرات مفید ویتامین E بر سیستم قلبی-عروقی باشد.

**واژگان کلیدی:** آهن، ویتامین E، نفوذپذیری اندوتلیوم، هیپرکلسترولمی.

### مقدمه

آترواسکلروز یکی از مهم‌ترین علل بیماری‌های قلبی-عروقی است. نشان داده شده است که اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال نقش مهمی در پیشرفت بیماری‌های عروقی دارد (۱). یک ارتباط مستقیم بین افزایش نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال و ایجاد یا پیشرفت آترواسکلروز وجود دارد (۲). افزایش نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال سبب افزایش نفوذپذیری نسبت به LDL می‌شود. سپس LDL در فضای ساب

آهن یکی از عناصر ضروری و مورد نیاز بدن است که کمبود آن در بسیاری از کشورهای توسعه نیافته وجود دارد. به همین دلیل امروزه مکمل‌های مختلف آهن تهیه شده است و در دسترس قرار دارد. به همین دلیل عده‌ای از محققین معتقد هستند که برخی افراد در معرض مصرف زیاد این ماده قرار دارند. بنابراین سال‌ها است که توجه بیشتری به این امر پرداخته شده است.

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۲</sup> پزشک عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۳</sup> دانشیار، گروه آناتومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

انتیما اکسیده شده و توسط ماکروفاژها بلعیده می شود و سلول های کف آلود (Foam cells) تشکیل می شوند (۳). این مراحل پیشنهاد می کند عنصر آهن ممکن است با افزایش و تشدید اکسیداسیون، در فرایند آترواسکلروز نقش داشته باشد (۴). همچنین نشان داده شده است آهن می تواند با کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی، سبب افزایش پراکسیداسیون LDL شود (۵).

مطالعات تجربی و اپیدمیولوژیک انجام شده نشان دهنده ی نتایج متناقضی بر روی اثر آهن بر فرایند آترواسکلروز می باشد. یک مطالعه ی اپیدمیولوژیک نشان داده است که افزایش سطح آهن ذخیره ی بدن که با اندازه گیری سطح فریتین نشان داده می شود یک عامل خطر برای بیماری های قلبی - عروقی می باشد (۶). اما مطالعات دیگر ارتباطی معکوس بین افزایش مصرف آهن و آترواسکلروز را نشان دادند (۷). ما در این مطالعه، علاوه بر آهن، از ویتامین E که به عنوان یک آنتی اکسیدان شناخته شده است استفاده کردیم. با توجه به نقش نفوذپذیری اندوتلیال در ایجاد و پیشرفت پدیده ی آترواسکلروز، هدف ما در این مطالعه، بررسی اثر آهن و ویتامین E بر نفوذپذیری سلول اندوتلیوم آئورت و عروق کرونر در خرگوش های نر تغذیه شده با رژیم غنی از کلسترول بود.

## روش ها

این مطالعه از نوع تجربی بود و جمعیت مورد مطالعه ۳۰ عدد خرگوش نر با وزن حدود ۱/۵ تا ۲ کیلوگرم بودند که از انستیتو پاستور تهیه شده بودند. پس از یک هفته تطابق حیوانات با محیط لانه ی حیوانات، در ابتدا نمونه ی خونی جهت اندازه گیری سطح سرمی کلسترول، تری گلیسیرید (TG)، لیپوپروتئین با دانسیته ی

زیاد (High density lipoprotein یا HDL) و لیپوپروتئین با دانسیته ی کم (Low density lipoprotein یا LDL) از خرگوش ها گرفته شد. سپس حیوانات به صورت تصادفی به ۵ گروه ۶ تایی شاهد، هیپرکلسترولمی، هیپرکلسترولمی و آهن، هیپرکلسترولمی و ویتامین E، هیپرکلسترولمی و آهن و ویتامین E تقسیم شدند. خرگوش ها به مدت ۴ هفته رژیم های گفته شده را دریافت کردند.

همه ی خرگوش ها در طی آزمایش با رژیم پر کلسترول (۱ درصد) تغذیه شدند. رژیم غذایی غنی از کلسترول به صورت افزودن ۱ گرم کلسترول در ۴ سی سی روغن زیتون به هر ۱۰۰ گرم غذای خرگوش آماده شد. مطالعات قبلی نشان داده است که این رژیم غذایی به مدت ۶-۴ هفته ضایعات آترواسکلروتیک را در عروق القا می کند (۸). آهن و ویتامین E با دوز روزانه ۵۰ میلی گرم بر حسب هر کیلوگرم به صورت خوراکی داده شد (۹). پس از ۴ هفته، حیوانات با داروی کتامین با دوز ۷۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم بیهوش شدند. نمونه ی خونی جهت اندازه گیری سطح سرمی لیپیدها گرفته شد و نفوذپذیری اندوتلیوم آئورت و عروق کرونر با روشی که در ذیل شرح دادیم اندازه گیری گردید.

برای تعیین میزان نفوذپذیری اندوتلیوم از روش ایوان بلو (Evans blue یا EB) استفاده کردیم. اساس این تکنیک، اتصال رنگ EB به آلبومین (با شارژ منفی) داخل عروقی است و بنابراین می تواند معیار قابل اعتمادی جهت ارزیابی قابلیت نفوذ ماکرومولکول ها از خلال دیواره ی عروقی باشد (۱۱-۱۰). بر روی هر مولکول آلبومین ۱۳ جایگاه اتصال با تمایل زیاد (High affinity) برای ایوان بلو وجود دارد. ایوان بلو تهیه شده از شرکت Merck در نرمال سالین (۲۰

تحلیل قرار داده شد. جهت مقایسه ی داده های بین دو گروه از آزمون Student-t و مقایسه ی داده های قبل و بعد از آزمایش از Paired-t استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد.

### یافته ها

جدول ۱ تغییرات سطح سرمی لیپیدها را پس از آزمایش در گروه های مختلف نشان می دهد.

نتایج نشان داد سطح سرمی کلسترول و LDL در گروه دریافت کننده ی رژیم پر کلسترول به میزان بسیار زیادی نسبت به گروه شاهد بالاتر بود ( $P < ۰/۰۵$ ). مصرف آهن، ویتامین E و مصرف همزمان این دو ماده سبب کاهش سطح سرمی کلسترول در گروه های دریافت کننده ی رژیم پر کلسترول گردید، هر چند که مصرف همزمان این دو ماده اثر کاهنده ی کلسترول بیشتری نسبت به مصرف هر کدام از این دو ماده به تنهایی نداشت ( $P > ۰/۰۵$ ). سطح سرمی تری گلیسیرید در گروه شاهد و هیپرکلسترولمی تفاوت معنی داری نداشت ( $P > ۰/۰۵$ ) اما مصرف آهن، ویتامین E و مصرف همزمان این دو ماده سبب کاهش سطح سرمی تری گلیسیرید در گروه های دریافت کننده ی رژیم پر کلسترول گردید ( $P < ۰/۰۵$ ).

میلی گرم در میلی لیتر) رقیق شد و از طریق ورید در قسمت پشت گوش خرگوش تزریق شد. پس از گذشت ۳ ساعت از تزریق ایوان بلو، خرگوش ها با دوز بالای بیهوشی Sacrifice شدند. قلب و آئورت (از قاعده ی قلب تا شرایین کلیوی) را خارج شده، بلافاصله در محلول سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد شستشو داده شدند و از بافت های پیوندی پیرامون جدا شدند. سپس بلافاصله آن ها را وزن کرده و آئورت را در ۲ سی سی و قلب را در ۵ سی سی محلول فرماماید (Formamide) در دمای ۸۰ درجه ی سانتی گراد به مدت ۲ ساعت قرار دادیم. پس از گذشت ۲۴ ساعت دانسیته ی نوری (Optical density) نمونه ها با اسپکتروفوتومتر در طول موج ۶۲۰ نانومتر با استفاده از یک Microplate reader تعیین گردید. برای یافتن ارتباط موجود بین غلظت ایوان بلو و دانسیته ی نوری از آنالیز رگرسیون استفاده کردیم. نتایج بر منحنی استاندارد ایوان بلو که در غلظت های ۱۰-۰/۲ میکروگرم در میلی لیتر به دست آمده بود قرار گرفت. میزان نفوذپذیری اندوتلیال در بافت ها به صورت میکروگرم ایوان بلو به ازای گرم بافت نشان داده شد.

اطلاعات به دست آمده با نرم افزار SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL) و با استفاده از آزمون ANOVA و به دنبال آن آزمون Duncan مورد تجزیه و

جدول ۱. میزان سطح سرمی لیپیدها پس از مداخله در گروه های مختلف

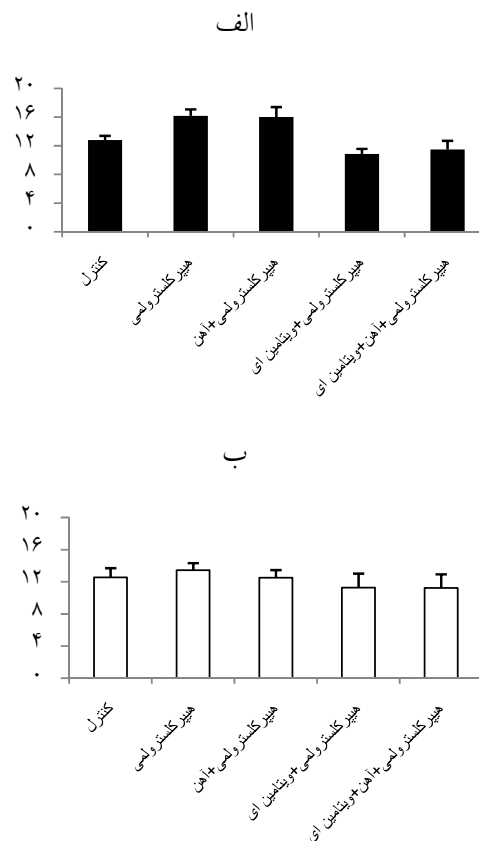
گروه	کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)	تری گلیسیرید (میلی گرم در دسی لیتر)	HDL (میلی گرم در دسی لیتر)	LDL (میلی گرم در دسی لیتر)
شاهد	۹۷ ± ۱۷/۵۷	۱۸۹/۲۰ ± ۳۱/۸۹	۲۱۸ ± ۱۹/۲	۲۵۴/۶۸ ± ۹/۲۶
هیپرکلسترولمی	۵۰۷/۷ ± ۲۸/۳۱	۲۰۰/۱۳ ± ۲۷/۸۵	۱۶/۸۶ ± ۵/۲۷	۲۵۴/۶۸ ± ۹/۲۶
هیپرکلسترولمی + آهن	۳۹۹/۱۶ ± ۵۸/۰۶	۷۷/۸ ± ۱۵/۴	۴۵/۸ ± ۵۵/۴	۳۵۴/۲۰ ± ۵۴/۶
هیپرکلسترولمی + ویتامین E	۳۹۴/۲۵ ± ۳۲/۸۹	۸۴/۷۵ ± ۲۴/۸۵	۴۴/۸ ± ۳۵/۴	۳۴۸/۳۰ ± ۲۸/۸۰
هیپرکلسترولمی + آهن + ویتامین E	۴۴۸/۸ ± ۱۶۴/۲۴	۱۰۷/۳۳ ± ۶۵/۷	۲۷/۸ ± ۱۱۵/۴	۴۲۱/۸۱ ± ۱۲۵/۵

داد تفاوت معنی داری بین گروه هیپرکلسترولمی و شاهد وجود نداشت و مصرف آهن و ویتامین E اثری بر آن نداشت ( $P < 0/05$ ) (شکل ۱-ب).

### بحث

هدف این مطالعه، بررسی اثر آهن و ویتامین E بر نفوذپذیری سلول اندوتلیوم آئورت و عروق کرونر در حضور رژیم پر کلسترول بود. نتایج نشان داد اگر چه آهن سبب کاهش سطح سرمی کلسترول و تری گلیسیرید گردید اما بر نفوذپذیری عروق اثری نداشت.

بر اساس نظریه‌ی پاسخ به آسیب (Response to injury)، آترواسکلروز در اثر یک ضایعه‌ی مزمن به اندوتلیوم ایجاد می‌شود (۱-۲). نشان داده شده است که یک ارتباط مستقیم بین نفوذپذیری اندوتلیوم، احتباس LDL اکسید شده و ایجاد یا پیشرفت آترواسکلروز وجود دارد (۲). مطالعه‌ی ما نشان داد که نفوذپذیری اندوتلیوم آئورت در حیوانات هیپرکلسترولمیک بیشتر از گروه شاهد بود. این نتیجه با نتایج مطالعات قبلی همخوانی دارد. Lamack و همکاران نشان دادند که نفوذپذیری اندوتلیوم به آلبومین در خوکیچه‌هایی که تحت رژیم غذایی پر کلسترول قرار داشتند نسبت به گروه تغذیه شده با رژیم معمولی بیشتر بود (۱۲). افزایش نفوذپذیری به لیپوپروتئین‌های خون به ویژه LDL اکسید شده و کلسترول باعث ایجاد ضایعه‌ی توکسیک در اندوتلیوم می‌گردد و خواص سلول‌های اندوتلیال، منوسیت‌ها و پلاکت‌ها را تغییر می‌دهد. افزایش کلسترول سبب افزایش چسبندگی منوسیت‌ها به اندوتلیوم در سراسر سیستم شریانی می‌شود که به ناحیه‌ی زیر اندوتلیال مهاجرت کرده و تبدیل به ماکروفاژهای پاک کننده می‌شوند. این



شکل ۱. نفوذ پذیری اندوتلیوم آئورت (الف) و عروق کرونر (ب) در گروه‌های آزمایش.

\*: تفاوت معنی دار با گروه‌های شاهد، ویتامین E و مصرف توأم ویتامین E و آهن

نتایج نشان داد نفوذپذیری اندوتلیوم آئورت که بر حسب میکروگرم ایوان بلو به ازای گرم بافت نشان داده شد، در گروه هیپرکلسترولمیک به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود ( $P < 0/05$ ). مصرف آهن نتوانست تغییر معنی داری در نفوذپذیری اندوتلیوم آئورت در حیوانات هیپرکلسترولمیک ایجاد کند ( $P > 0/05$ ), اما نفوذپذیری آئورت در گروه هیپرکلسترولمیک دریافت کننده‌ی ویتامین E و مصرف توأم آهن و ویتامین E کمتر از گروه هیپرکلسترولمیک بود ( $P < 0/05$ ) (شکل ۱-الف). بررسی نفوذپذیری عروق کرونر نشان

ماکروفاژها، لیپیدها و به ویژه LDL اکسید شده را از طریق گیرنده‌های خود دریافت می‌نمایند و سلول‌های Foam cell و Fatty streak را تشکیل می‌دهند (۱).

نتایج ما همچنین نشان داد اگر چه مصرف آهن سبب کاهش سطح سرمی کلسترول و تری‌گلیسیرید گردید اما اثری بر نفوذپذیری اندوتلیوم آئورت در خرگوش‌های هیپرکلسترولمیک نداشت، در حالی که مصرف ویتامین E سبب کاهش نفوذپذیری اندوتلیوم آئورت گردید. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که آهن نقش مهمی در پاتوژنز آترواسکلروز دارد (۴). یک مطالعه بر روی خرگوش‌های هیپرکلسترولمیک نشان داد مصرف آهن سبب تشدید ضایعه‌ی آترواسکلروز می‌شود و این اثر بسیار بیشتر از اثر مس بر آترواسکلروز است (۱۳). در مطالعه‌ی جدیدتر، نشان داده شده است که مصرف دسفرال (که یک Chelator آهن است) در خرگوش‌های تغذیه شده با رژیم پر کلسترول سبب کاهش ضایعه‌ی آترواسکلروز می‌شود (۱۴). اما بر خلاف این مطالعات، مطالعه‌ی دیگر نشان داد هیچ ارتباطی بین ذخایر آهن بدن که با سطح سرمی فریتین و اشباع ترانسفرین اندازه‌گیری می‌شود و خطر بروز بیماری‌های کرونر که با آنژیوگرافی کرونر مشخص می‌شود وجود ندارد (۱۵). اما مشابه نتایج ما، در مطالعه‌ی که توسط Dabbagh و همکاران انجام شد نشان داده شد که مصرف زیاد آهن در خرگوش‌های هیپرکلسترولمیک سبب کاهش سطح کلسترول پلازما شد، در حالی که کمبود آهن اثری بر سطح پلاسمایی کلسترول نداشت. همچنین مصرف زیاد آهن موجب کاهش تشکیل پلاک در قوس آئورت گردید در حالی که کمبود آهن اثری بر آن نداشت (۷). این داده‌ها این تئوری را که افزایش ذخایر آهن سبب افزایش خطر

بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود را رد می‌کند. همچنین مطالعه‌ی در موش‌های Apo E knockout که تحت رژیم طبیعی آهن و رژیم با آهن زیاد قرار داشتند، نشان داد که افزایش سطح سرمی و بافتی آهن در این حیوانات آتروژنیک نمی‌باشد (۱۶). نتایج مطالعه‌ی که بر روی رات‌های هیپرکلسترولمیک انجام شد نشان داد مصرف آهن زیاد سبب کاهش کلسترول شد (۱). این نتایج مشابه نتایج این مطالعه‌ی حاضر بود. یکی از تأثیرات نامطلوب آهن، تولید رادیکال هیدروکسیل است که از عوامل آسیب رسان به سلول‌های قلبی است و در حضور Overload آهن، میزان آن افزایش قابل توجهی پیدا می‌کند. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که افزایش آهن در پاتوژنز آترواسکلروز از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن و اکسیداسیون لیپیدی نقش دارد. در این مطالعه، مصرف ویتامین E در خرگوش‌های هیپرکلسترولمیک علاوه بر بهبود پروفایل چربی، سبب کاهش نفوذپذیری اندوتلیوم آئورت گردید. اثرات مفید ویتامین E بر پدیده‌ی آترواسکلروز به طور کامل در مطالعات قبلی شناخته شده است (۱۷-۱۸) و به نظر می‌رسد کاهش نفوذپذیری اندوتلیال هم می‌تواند به عنوان یک مکانیسم حفاظتی این ویتامین در برابر آترواسکلروز باشد.

### نتیجه‌گیری

مصرف آهن اگر چه سبب کاهش سطح سرمی کلسترول و تری‌گلیسیرید گردید اما بر نفوذپذیری اندوتلیوم آئورت و کرونر اثری نداشت اما مصرف ویتامین E سبب کاهش نفوذپذیری اندوتلیوم آئورت گردید. بنابراین به نظر می‌رسد اثرات آهن بر فرایند

## تشکر و قدردانی

این طرح به شماره ی ۳۸۷۲۶۸ با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گردید که بدین وسیله از این معاونت تشکر می نمایم.

آترواسکلروز از طریق اثر بر نفوذپذیری عروق نباشد، در حالی که تغییر در نفوذپذیری اندوتلیوم می تواند به عنوان یکی از مکانیسم های اثرات مفید ویتامین E بر سیستم قلبی - عروقی باشد.

## References

1. Keaney JF, Jr. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Mol Aspects Med* 2000; 21(4-5): 99-166.
2. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
3. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138(5 Pt 2): S419-S420.
4. Sullivan JL. Iron in arterial plaque: modifiable risk factor for atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790(7): 718-23.
5. Dabbagh AJ, Mannion T, Lynch SM, Frei B. The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status in vivo. *Biochem J* 1994; 300 ( Pt 3): 799-803.
6. Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992; 86(3): 803-11.
7. Dabbagh AJ, Shwaery GT, Keaney JF, Jr., Frei B. Effect of iron overload and iron deficiency on atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11): 2638-45.
8. Khazaei M, Haghparast E, Afshar M. Do l-arginine and l-name alter coronary vascular and Aortic endothelial permeability in normal- and highcholesterol-fed rats? *ARYA Atherosclerosis Journal* 2007; 3(2): 77-80.
9. Chandra AK, Chatterjee A, Ghosh R, Sarkar M. Vitamin E-supplementation protect chromium (VI)-induced spermatogenic and steroidogenic disorders in testicular tissues of rats. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(3): 972-9.
10. Sitniewska EM, Wisniewska RJ. Influence of secretin and L-NAME on vascular permeability in the coronary circulation of intact and diabetic rats. *Regul Pept* 2001; 96(3): 105-11.
11. Khazaei M, Nematbakhsh M. Coronary vascular and aortic endothelial permeability during estrogen therapy: a study in DOCA-salt hypertensive ovariectomized rats. *Physiol Res* 2004; 53(6): 609-14.
12. Lamack JA, Himburg HA, Friedman MH. Effect of hypercholesterolemia on transendothelial EBD-albumin permeability and lipid accumulation in porcine iliac arteries. *Atherosclerosis* 2006; 184(2): 255-63.
13. Rajendran R, Ren M, Ning P, Tan Kwong HB, Halliwell B, Watt F. Promotion of atherogenesis by copper or iron--which is more likely? *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 353(1): 6-10.
14. Minqin R, Rajendran R, Pan N, Tan BK, Ong WY, Watt F, et al. The iron chelator desferrioxamine inhibits atherosclerotic lesion development and decreases lesion iron concentrations in the cholesterol-fed rabbit. *Free Radic Biol Med* 2005; 38(9): 1206-11.
15. Juan SH, Lee TS, Tseng KW, Liou JY, Shyue SK, Wu KK, et al. Adenovirus-mediated heme oxygenase-1 gene transfer inhibits the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001; 104(13): 1519-25.
16. Kirk EA, Heinecke JW, LeBoeuf RC. Iron overload diminishes atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Clin Invest* 2001; 107(12): 1545-53.
17. Turbino-Ribeiro SM, Silva ME, Chianca DA, Jr., De PH, Cardoso LM, Colombari E, et al. Iron overload in hypercholesterolemic rats affects iron homeostasis and serum lipids but not blood pressure. *J Nutr* 2003; 133(1): 15-20.
18. Kirmizis D, Chatzidimitriou D. Antiatherogenic effects of vitamin E: the search for the Holy Grail. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 767-74.
19. Saremi A, Arora R. Vitamin E and cardiovascular disease. *Am J Ther* 2010; 17(3): e56-e65.

## Effects of Iron and Vitamin E on Endothelial Permeability of Aorta and Coronary Arteries in Rabbits on a High-Cholesterol Diet

Majid Khazaei MD, PhD<sup>1</sup>, Mohammad Kajbaf MD<sup>2</sup>, Abdollah Kajbaf MD<sup>2</sup>,  
Gholam Reza Dashti PhD<sup>3</sup>

### Abstract

**Background:** Atherosclerosis is the leading cause of cardiovascular diseases. The relationship between enhanced endothelial permeability and initiation or progression of atherosclerosis has been indicated in previous studies. The aim of this study was to investigate the effects of iron (Fe) and vitamin E on endothelial permeability of aorta and coronary arteries in rabbits on a high-cholesterol diet.

**Methods:** Thirty male rabbits were randomly divided into five groups of 6, namely control, hypercholesterolemic (HC), HC + Fe (50 mg/kg), HC + vitamin E (50 mg/kg), and HC + Fe + vitamin E. After 4 weeks, blood samples were taken and endothelial permeability was measured by Evans blue dye method.

**Findings:** Administration of Fe and/or vitamin E improved serum lipid profile ( $P < 0.05$ ). Administration of Fe could not change aortic endothelial permeability in hypercholesterolemic animals ( $P > 0.05$ ). However, vitamin E reduced aortic endothelial permeability ( $P < 0.05$ ). Fe and vitamin E did not alter coronary artery permeability ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** It seems that the effects of Fe on atherosclerosis are not through the alteration of vascular permeability. However, reduced endothelial permeability may be a mechanism for beneficial effects of vitamin E on cardiovascular system.

**Keywords:** Iron, Vitamin E, Endothelial permeability, Hypercholesterolemia.

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> General Practitioner, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of Anatomy, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

**Corresponding Author:** Majid Khazaei MD, PhD, Email: khazaei@med.mui.ac.ir