

تقدير فعالية بعض الانزيمات والدهون في دم مرضى تصلب الشرايين

انتصار غانم طه

جامعة الموصل كلية التربية الاساسية

(قدم للنشر في ٢٥/٥/٢٠٢٢، قبل للنشر في ٤/٧/٢٠٢٢)

الملخص:

تضمن البحث جمع 165 عينة دم موزعة على 50 عينة دم اصحاء و 115 عينة مرضى مصابين بتصلب الشرايين شخّصت الاصابة باشراف اطباء اختصاص بمستشفى السلام التعليمي / وحدة القسطرة.

شملت الدراسة تقدير فعالية بعض الانزيمات والدهون الكلية, اظهرت النتائج ارتفاع معنوي $P \leq 0.05$ بفعالية الانزيمات : بلازما كالكيرين (PK) في بلازما الدم, انزيم كاسبيز-3 (3 - Casps) في بلازما الدم, انزيم اللابيو اوكسجين في مصّل الدم (LOX) وفعالية انزيم اسبارتيت الترانس امينيز (AST) في مصّل الدم في حين لم يحدث اي تغيير بفعالية ALT انلين ترانس امينيز الدم في مصّل, في حين حدث انخفاض معنوي $P \leq 0.05$ بفعالية انزيم الكتاليز (CAT)

لوحظ ارتفاعا معنوي $P \leq 0.05$ بمستوى الكوليسترول في مصّل الدم , الكليسيريدات الثلاثية في مصّل الدم , كوليسترول البروتين الدهني واطى الكثافة (LDL - C) وكوليسترول - البروتين الدهني واطى الكثافة جدافي مصّل الدم (VLDL - C) في حين حصل انخفاضا معنوي بمستوى كوليسترول - البروتين الدهني عالي الكثافة HDL-C

الكلمات الدالة : دهون , انزيمات , تصلب الشرايين

Evaluation of the Effectiveness of some Enzymes and Lipids in the Blood of Patients with Atherosclerosis

Intesar Ghanem Taha

Mosul University, College of Basic Education

Abstract

In this study, 165 blood samples were collected, 50 samples from a healthy person as a control and 115 samples from atherosclerosis patients. An injury was diagnosed under supervision of specialized doctors in the AL-Salam Teaching Hospital / Catheterization unit. The study included the evaluation activity of some enzymes and lipids. Results showed a significant ($p \leq 0.05$) increase activity of enzymes: plasma kallikrein in plasma, caspase_3 (cas_3) in plasma, lipoxigenase (Lox) in serum and Aspartate aminotransferase (AST) in serum (AST), while no change has occurred in the activity of Alanine aminotransferase (ALT) in serum, but observed significant ($P \leq 0.05$) decrease in the activity of catalase (CAT) in serum. Also, it was observed a significant ($P \leq 0.05$) increase in lipid cholesterol levels serum, Triglycerides in serum. The results indicate elevated levels in low-density Lipoprotein-cholesterol (LDL_C), TG and very low-density Lipoprotein-cholesterol (VLDL_C) while it was insignificant ($P \leq 0.05$) level in high-density Lipoprotein-cholesterol (HDL_C).

Key words : Lipid , enzymes , Atherosclerosis

المقدمة

يعتبر تصلب الشرايين Atherosclerosis احد اهم امراض القلب والاعوية الدموية Cardiovascular disease (CVD) و اهم الاسباب الاساسية لموت الانسان في العالم المتقدم , اذا بينت تقارير جمعية القلب الامريكية ان المرض يقتل سنويا مليون شخص ويعتبر اكثر من معدل وفيات مرض السرطان , لذا فان الحاجة ملحة لإيجاد استراتيجيات وقائية وعلاجية فعالة لتغيير هذه الحقيقة لما لها من تبعات صحية واقتصادية^(١). ينتج تصلب الشرايين عن اصابة اولية بطانة الشرايين والناجمة من عدة عوامل فسلجيه و فيزيولوجية وبيئية مما يؤدي الى الاستجابة لحدوث التهاب وتخریب^(٢), يؤدي تصلب الشرايين الى تكوين بلاعم نشطة قادرة على انتاج انزيمات تعمل على تحلل البروتين وتحطيم الكولاجين الذي يضيف قوة للغطاء الليفي الوافي مما يجعل الغطاء هشاً وضعيفا واكثر عرضة للتمزق^(٣). تشير الدراسات الحديثة وجود علاقة بين تصلب الشرايين والدهون من جهة والالتهابات من جهة اخرى, ووفقا لفرضية اكسدة الدهون فان كوليسترول البروتين الدهني واطى الكثافة (LDL-C) الموجود في بطانة الاعوية الدموية يزداد امتصاصه بواسطة البلاعم^(٤,٥) اذا تعمل على تعزيز تطور الخلايا الرغوية وهي ميزة لتطور اللويحات الموجودة في تصلب الشرايين وتحافظ السيتوكينات ومستقبلاتها على توجيه الخلايا المناعية وتعمل على استجابة كريات الدم البيضاء محفزة للإصابة بتصلب الشرايين مما يزيد من خطر ومضاعفة مرض تصلب الشرايين مع زيادة الخلل في وظيفة المايتوكوندريا داخل خلية الكائن الحي وزيادة مستويات الاوكسجين التفاعلي^(٦) ان تكون الخلايا الرغوية والبلاعم في بطانة الاعوية الدموية الميزة الرئيسية لآفات تصلب الشرايين وتطورها حيث تعمل على الامتصاص غير الطبيعي لكوليسترول البروتين الدهني واطى الكثافة مع عدم استره الكوليسترول حيث يؤدي الى تراكمه بصورة حرة على شكل قطرات دهنية وبالتالي تحفيز الخلايا الرغوية^(٧,٨) وزيادة التخثر والالتهاب والموت الخلوي المبرمج^(٩) وزيادة انزيمات الكاسباز والبلازما كاليكرين (PK) مع ارتفاع بفعالية انزيمات الترانس امينيز^(١٠,١١)

يهدف البحث الى علاقة فعالية انزيمات: كاليكرين, كاسباز-٣, وكتاليز وانواع الدهون بمرض تصلب الشرايين

المواد وطرائق العمل

جمع النماذج حفظ العينات

تم جمع ١٦٥ عينة موزعة على ٥٠ عينة اصحاء و ١١٥ المرضى تراوحت اعمارهم بين ٥٠-٧٥ سنة تم جمع عينات المرضى وبإشراف اطباء اختصاص في مستشفى السلام التعليمي /وحدة القسطرة. وحفظت العينات بدرجة حرارة -٢٠ م° لحين قياس المتغيرات الكيموحيوية.

الفحوصات الكيميائية

١-تقدير فعالية انزيم بلازما كالكيرين في بلازما الدم (PK)

قدرت فعالية الانزيم في بلازما الدم باستخدام مادة الكروموجين^(١٢)

وبالاعتماد على التغير بالامتصاصية مع الزمن معامل الامتصاص المولاري قدرت الفعالية

٢-تقدير فعالية انزيم كاسبيز-٣ في بلازما الدم (CasP-3)

قدرت فعالية الانزيم الكاسبيز-٣ في بلازما الدم باستخدام طريقة الامتزاز المناعي المرتبط بالإنزيم (الأيلزا) (ELISA) Enzyme linked immunosorbent assay لتقدير مستوى الانزيم، وباستخدام عدة القياس الجاهزة من شركة Nanjing Duly Biotech الصينية^(١٣)

٣-تقدير فعالية الكتاليز في مصل الدم (CAT)

قدرت فعالية انزيم الكتاليز في مصل الدم بالاعتماد على حضان الانزيم مع المادة الاساس (بيروكسيد الهيدروجين) والمحلل المنظم عند درجة حرارة (٣٧ م°) ولمدة ثلاث دقائق وبعدها يتم ايقاف التفاعل

بوساطة مولبيدات الامونيوم فيتكون معقد أصفر اللون والذي تقاس شدة الإمتصاصية له عند الطول الموجي (٣٧٤) نانوميتر^(١٤)

٤- تقدير فعالية انزيم اللايبو اوكسجينز في مصل الدم (LOX)

تم تقدير فعالية أنزيم اللايبو اوكسجينز بالاعتماد على الطريقة المتبعة من قبل الباحثين^(١٥) و تتضمن أكسدة المادة الأساس حامض اللينوليك بتحفيز من قبل الانزيم لإضافة ذرتي اوكسجين اليها , يتم ملاحظة الزيادة في الامتصاصية الناتجة عن تكون الداينيات المقترنة .

٥- تقدير فعالية انزيمات ترانس امينيز في مصل الدم

تم تقدير فعالية إنزيم (AST) و (ALT) في مصل الدم باستخدام عدة قياس جاهزة من شركة الفرنسية^(١٦) BioLabo

٦- تقدير الكوليسترول في مصل الدم CHO

قدر مستوى الكوليستيرول الكلي في مصل الدم باستخدام عدة التحليل الجاهزة من شركة الفرنسية و بالطريقة الإنزيمية^(١٧) (Biolabo)

٧- تقدير مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم T.G

قدرت مستوى الكليسيريدات الثلاثية بالطريقة الانزيمية وباستخدام عدة التحليل الجاهزة الفرنسية^(١٧) (Biolabo) من شركة

٨- تقدير مستوى كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة HDL-C في مصل الدم

قيس مستوى كوليستيرول البروتين الدهني عالي الكثافة في مصل الدم بالطريقة الإنزيمية باستخدام عدة التحليل الجاهزة^(١٨)

٩- تقدير مستوى كوليستيرول البروتين الدهني واطى الكثافة LDL-C في مصل الدم

تم حساب تركيز مستوى كوليستيرول البروتين الدهني واطى الكثافة طبقاً لمعادلة^(١٩):

$$\text{LDL-C (Conc.)} = \text{Conc. Total Cholesterol} - (\text{Conc. HDL-C} + \text{Conc. VLDL-C})$$

١٠- تقدير مستوى كوليستيرول البروتين الدهني واطى الكثافة جدا في مصل الدم VLDL-C

بعد ايجاد تركيز الكليسيريدات الثلاثية حسب مقدار VLDL-C ، بالاعتماد على الطريقة^(٢٠)

$$\text{VLDL-C} = \frac{\text{TG}}{5}$$

النتائج والمناقشة

اظهرت النتائج المبينة في الجدول (١) الى وجود ارتفاعاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في فعالية انزيم الكاليكرين (PK) في مرضى تصلب الشرايين مقارنة مع فعالية الانزيم في الاصحاء ،يعمل الانزيم في تصلب الشرايين على تنشيط الصفائح الدموية ونتاج السيتوكينات المنشفة لالتهابات بالاضافة الى ان الانزيم يعتبر احد عوامل عملية التخثر الداخلي. يحدث الالتهاب اثناء التصلب بسبب تمزق وتلف الانسجة ،اذ يقوم الانزيم بتحويل (Prerenin) البرينين الى رينين (Renin) الذي يساهم بتضييق الاوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم اذا ترتبط زيادة فعالية الانزيم بالارتباط بارتفاع مستوى الدهون في الدم مع انخفاض HDL_C^(٢٢،٢١).

كما توضع النتائج في الجدول (١) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في فعالية انزيم بلازما كاسبيز-٣ في مرضى تصلب الشرايين مقارنة بفعالية الانزيم في الاصحاء ، ان للانزيم دور حيوي ومهم بعملية الموت الخلوي المبرمج ونتاج اصناف الاوكسجين الفعالة (Reactive oxygen

(ROS) (species) والالتهابات الناتجة عن ترسيب الدهون بجدران الشرايين في عمليتي التجلط والالتهاب ، اذا يعد الموت الخلوي المبرمج والالتهاب من اهم العمليات التي تؤدي الى تصلب الشرايين يحفز الموت الخلوي المبرمج انتاج عامل نخر الورم NTF والانترولوكين من نوع^(٢٤,٢٣) IL-

1B

اظهرت النتائج في الجدول (١) انخفاضاً معنوي ($P \leq 0.05$) في فعالية انزيم الكتاليز في مرضى تصلب الشرايين مقارنة مع مجموعة السيطرة، اذا يعد الانزيم احد مضادات الاكسدة الانزيمية ويعمل على تحويل بيروكسيد الهيدروجين الى ماء وواكسجين ، ينتج بتصلب الشرايين كميات كبيرة من بيروكسيد الهيدرجين H_2O_2 وبالتالي ستؤدي الى زيادة عالية من الضرر التاكسدي وانتاج الجذور الحرة على جدران الاوعية الدموية مثل البيروكسي نترت وبالتالي تقل فعالية الانزيم من خلال منافسة الجذر على الارتباط بالموقع الفعال في الانزيم^(٢٥)

تشير النتائج في الجدول (١) الى وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في فعالية انزيم اللايبواوكسجينز عند مرضى تصلب الشرايين مقارنة مع فعالية الانزيم في الاصحاء يعزى بسبب زيادة فعالية الانزيم الى زيادة تنشيط الخلايا المناعية والاحماض الدهنية متعددة الاواصر غير المشبعة مثل حامض الاكيدرونك مما يؤدي الى اكسدتها مؤدية الى اكسدتها وانتاج البروستوكلانند من نوع $PG E_2$, $PG D_2$, PGf_2 , PGT_2 والثرموبلامبكسان.

تؤثر هذه البروستوكلانينات في الاوعية الدموية و تؤدي الى تصلب الشرايين مع تعزيز نشاط التهابي قوي في انسجة القلب والاوعية الدموية وتساهم في تطور افات التصلب^(٢٦).

اظهرت النتائج الموضحة في الجدول (١) حدوث ارتفاع ($P \leq 0.05$) معنوي بفعالية انزيم AST في حين كان الارتفاع غير معنوي بفعالية انزيم ALT .

يؤدي تصلب الشرايين الى زيادة الاجهاد التأكسدي على جدران الاوعية الدموية مثل اصناف الاوكسجين النشطة (Reactive oxygen species) (ROS) شديدة السمية وبالأخص في انسجة القلب بسبب انفجار اللويحة كذلك ترتبط انزيمات النافلة للامين بمخاطر ايض الدهون^(٢٧)

الجدول (١): مستوى فعالية الانزيمات في ادم المرضى والاصحاء

مجموعة المرضى mean±SD	مجموعة السيطرة mean±SD	الانزيمات المقاسة في بلازما ومصل الدم
37.55±3.103*	28.788±2.421	PK(U/L)
48.6136±6.286*	42.543±4.177	CASP-3 (U/ml)
7.4396±2.0173*	12.633±2.134	CAT (KU/L)
0.4355±0.0528*	0.0888±0.00416	LOX (U/ml)
18.581±5.920	17.231±2.04	ALT (U/L)
33.232±10.452*	29.4028±7.953	AST(U/L)

*: تعني جود احتمالية عند (P≤ 0.05)

اشارت النتائج الموضحة في الجدول (٢) حصول ارتفاع معنوي (P≤ 0.05) بتركيز الكوليسترول بالمقارنة مع الاصحاء.

تتطوي الاصابة بتصلب الشرايين بصورة مباشرة بتراكم الدهون في البلاعم وبالأخص الكوليسترول والبلاعم هي خلايا التهابية تعزز افات تصلب الشرايين

وتعتبر المكون الرئيسي للويحات المتصلبة^(٢٨). قد يعزى السبب في تكوين الجذور الحرة في تصلب الشرايين الى انخفاض فعالية انزيمات البيروكسيداز مما يزيد تكوين الحامل للكوليسترول مما يزيد من تكوين والاكسي سيترول في الدم وتنشيط فعالية مستقبلات جسيمات LDL وارتفاع مستواه في الدم^(٢٩).

لوحظ ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) بمستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم في الجدول (١) في مرضى تصلب الشرايين مقارنة مع الاصحاء , السبب في ذلك الارتفاع هو ان جزيئات الكليسيريدات تعد طليعة للمستقبلات المسببة لالتهاب (البروستوكلاندين والليوكوترينات) مع انخفاض فعالية انزيم لايبوبروبين لايبز (LPL) المسؤول عن انخفاض الكليسيريدات الثلاثية في جسيمات البروتين الدهني واطى الكثافة جدا الحامل الرئيسي للكليسيريدات الثلاثية^(٣٠) .

حدث انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) بمستوى HDL-C بمرضى تصلب الشرايين مقارنة مع الاصحاء كما مبين في الجدول (٢), السبب هو انخفاض فعالية انزيم لايبو بروتين لايبز HDL-C وتنشيط انزيم ليسثين كوليسترول اسيل ترانس فريز (LTC) الذي يعتبر ضروري ل HDL - C كذلك قلة انتاج جسيمات الوليدة او الاولية من خلايا الامعاء الدقيقة والكبد كمتبئ لمخاطر الاصابة بأمراض القلب وتصلب الشرايين , كما تعمل الخلايا السلفية والبطانية على تحديد مع الاصلاح الفعال للبطانة والوقاية من الخلل الوظيفي البطاني وتطور الافات الناتجة من تصلب الشرايين وتمزق الاوعية وتضيق الوعاء الدموي لانه مسؤول عن نقل الكوليسترول الزائد من الانسجة المحيطة الى الكبد , ان الخلل وعدم التوازن بهذه العملية تؤدي الى تراكم الكوليسترول والاصابة بتصلب الشرايين^(٣١).

اظهرت النتائج المبينة في الجدول (٢) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) بمستوى كوليسترول البروتين الدهني واطى في مصل مرض تصلب الشرايين مقارنة مع الاصحاء اذا ان السبب الرئيسي والفيزيولوجي للإصابة بتصلب الشرايين هو في انخفاض ازاحته في مصل الدم من قبل الخلايا

البلعمية والكبدية او لوجود خلل في تخليق جسيمات الموجودة على سطحه او مستقبلاته (٣٣،٣٢).

AP0-B100

كما اشارت النتائج الى حصول ارتفاع معنوي بمستوى كوليسترول البروتين الدهني واطى الكثافة جدا في مصل دم تصلب الشرايين مقارنة مع الاصحاء, اذا يعتمد تركيزه على مستوى الكلسيريدات الثلاثية او لوجود خلل في بعض المستقبلات مثل APO-B (33).

الجدول (٢): مستوى الدهون الكلية في مصل دم المرضى والاصحاء

مستوى الدهون في مصل الدم	mean±SDمجموعة السيطرة	mean±SDمجموعة المرضى
T-Chol.mmol/L	3.9813±0.712	7.547±1.984*
TG. mmol/L	1.59±0.5508	1.8312±0.904*
HDL-C mmol/L.	1.6349±0.344	0.8675±0.342*
LDL-C. mmol/L	3.7103±1.36	6.5021±1.8032*
VLDL-C. mmol/L	0.291±0.05622	0.350±0.1664*

*: تعني جود احتمالية عند $P \leq 0.05$

المصادر:

1. Dichgans M., Pulit SL., Rosand J. 2019 Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications. *Lancet Neurol.* Jun;18(6):587-599
2. Soehnlein O., Libby, P. (2021) Targeting inflammation in atherosclerosis — from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov* 20, 589–610

3. Bohula EA., Giugliano RP., Leiter LA., Verma S., Park JG., Sever PS., Lira Pineda A., Honarpour N., Wang H., Murphy SA., Keech A., Pedersen TR., Sabatine MS. 2018 Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation*. Jul 10;138(2):131-140.
4. Libby, P. (2021) The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 592, 524–533
5. Que X., Hung MY., Yeang C., Gonen A., Prohaska TA., Sun X., Diehl C., Määttä A., Gaddis DE., Bowden K., Pattison J., MacDonald JG., Ylä-Herttuala S., Mellon PL., Hedrick CC., Ley K., Miller YI., Glass CK., Peterson KL, Binder CJ., Tsimikas S., Witztum JL. 2018 Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice. *Nature*. Jun;558(7709):301-306
6. Gąsecka A., Rogula S., Szarpak Ł., Filipiak KJ. 2021 LDL-Cholesterol and Platelets: Insights into Their Interactions in Atherosclerosis. *Life (Basel)*. Jan 11;11(1):39.
7. MehuM.,Narasimhulu C.A., Singla, D.K. 2022 Inflammatory Cells in Atherosclerosis. *Antioxidants*, 11, 233
8. Tan L., Lu J., Liu L., Li L. 2021 Fatty acid binding protein 3 deficiency limits atherosclerosis development via macrophage foam cell formation inhibition. *Exp Cell Res*. Oct 1;407(1):112768
9. Larsen LF., Marckmann P., Bladbjerg EM., Ostergaard PB., Sidelmann J., Jespersen J. 2000The link between high-fat meals and postprandial activation of blood coagulation factor VII possibly involves kallikrein. *Scand J Clin Lab Invest*. Feb;60(1):45-54.

- 10.Stark K, Massberg S. 2021 Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol.* Sep;18(9):666-682.
- 11.Ruban, A., Daya, N., Schneider, A., Gottesman, R., Selvin, E., Coresh, J., Lazo, M., & Koton, S. (2020). Liver Enzymes and Risk of Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of stroke*, 22(3), 357–368.
- 12.Groth TH , Synowitz J. , Malsch G., Richau K. , Albrecht W. , Lange K.- P. & Paul D. (1997) Contact activation of plasmatic coagulation on polymeric membranes measured by the activity of kallikrein in heparinized plasma, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 8:10, 797-807
- 13.Rica ,R., Molly, M. (2012). Plasmonic II ELISA for the ultrasensitive detection of disease biomarker with the necked eye : *Nature .Nanotechnology* 7 (12):821-4.
- 14.Hadwan, M. H. and Abed, H. N. (2016). Data supporting the spectrophotometric method for the estimation of catalase activity. *Data in Bricf.*, 6: 194-199.
- 15.Shastry, B. S., & Rao, M. R. (1975). Studies on lipoxygenase from rice bran. *Cereal Chemistry*, 52(5), 597-603.
- 16.Reitman S. and Frankel, S. 1957. Acorlorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetate and glutamic pyruvic transaminase. *Am J Clin Pathol.*, 28(1): 56-63.
- 17.Burtis C.A, Ashwood E.R. and Bruns D.E. 2012. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. By saunders, an imprint of Elsevier Inc.USA

- 18.Kostner G.M. 1976 . Enzymatic determination of cholesterol in high density lipoprotein fraction prepared by polyanion precipitation. *Clin Chem.*, 22(5): 698.
- 19.Fischbach F. 2000 . A manual of laboratory and diagnostic tests. 6th ed., Lippincott Williams and Wilkins, USA., 472.
- 20.Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*, 18(6), 499-502.
- 21.Carvalho, P. R., Sirois, P., & Fernandes, P. D. (2021). The role of kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in COVID-19 infection. *Peptides*, 135, 170428
- 22.Stark K, Massberg S. 2021 Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol*. Sep;18(9):666-682.
- 23.Li X ., Fang F., Gao Y., Tang G., Xu W., Wang Y., Kong R., Tuyihong A., Wang Z. 2019. ROS Induced by KillerRed Targeting Mitochondria (mtKR) Enhances Apoptosis Caused by Radiation via Cyt c/Caspase-3 Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. Mar 7;:4528616.
- 24.Hu XM ., Li ZX ., Lin RH ., Shan JQ ., Yu QW., Wang RX., Liao LS., Yan WT., Wang Z., Shang L, Huang Y, Zhang Q, Xiong K. 2021 Guidelines for Regulated Cell Death Assays: A Systematic Summary, A Categorical Comparison, A Prospective. *Front Cell Dev Biol*. Mar 4;9:634690
- 25.Cangut B . , Hagler M.A. , Roos C.M. , Zhang H. ,Zhang B. , Zhao J. , Roos B.B. , Miller J.D.: 2019. Effects of Catalase Overexpression on

Advanced Atherosclerotic Plaque Composition Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.;39:A746

26. Kotlyarov, S., & Kotlyarova, A. (2022). Involvement of Fatty Acids and Their Metabolites in the Development of Inflammation in Atherosclerosis. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1308.
27. Liu H, Ding C, Hu L, Li M, Zhou W, Wang T, Zhu L, Bao H, Cheng X. 2021 The association between AST/ALT ratio and all-cause and cardiovascular mortality in patients with hypertension. *Medicine (Baltimore)*. Aug 6;100(31):e26693.
28. Duncan MS, Vasan RS, Xanthakis V. 2019 Trajectories of Blood Lipid Concentrations Over the Adult Life Course and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: Observations From the Framingham Study Over 35 Years. *J Am Heart Assoc*. Jun 4;8(11):e011433.
29. Arnold N, Lechner K, Waldeyer C, Shapiro MD, Koenig W. 2021 Inflammation and Cardiovascular Disease: The Future. *Eur Cardiol*. May 17;16:e20.
30. Ruban, A., Daya, N., Schneider, A., Gottesman, R., Selvin, E., Coresh, J., Lazo, M., & Koton, S. (2020). Liver Enzymes and Risk of Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of stroke*, 22(3), 357–368.
31. Harvey R.A., Clark M.A., Finkel R., Rey J.A. and Whalen K., 2017, lippincott's illustrated reviews: Biochemistry. 6th ed., lippincott williams and wilkins philadelphia, USA, p.230.
32. Mortensen MB., Caínzos-Achirica M., Steffensen FH., et al. 2022 Association of Coronary Plaque With Low-Density Lipoprotein



Cholesterol Levels and Rates of Cardiovascular Disease Events Among Symptomatic Adults. *JAMA Netw Open.*;5(2):e2148139

- 33.Helal, E. G., & Shahat, M. (2006). Hypolipidimic effect of some medicinal plants on diabetic rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 23(1), 200-211