

ВОЗДЕЙСТВИЕ 6-ГИДРОКСИ-2,2,4-ТРИМЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИНА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

О.А. Сафонова¹, Т.Н. Попова¹, Е.С. Звягинцев¹, Л.В. Бронникова²,
А.А. Нежинский¹, А.И. Лаврущев¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области»

Поступила в редакцию 05.03.2025 г.

Аннотация. Проведено исследование воздействия 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина (ДГХ) в различных дозах на уровень продуктов пероксидного окисления липидов и окислительной модификации белков, а также активность чувствительной мишени действия свободных радикалов – аконитатгидратазы – у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда. Введение исследуемого соединения на фоне развития патологии способствовало изменению данных показателей в сторону контрольных значений, что, вероятно, свидетельствует о реализации кардиопротекторных и антиоксидантных свойств тестируемого соединения. При анализе действия дигидрохинолинового производного в большинстве случаев был выявлен дозозависимый эффект. Повреждение миокарда у животных опытных групп было индуцировано путем подкожного введения синтетического катехоламина изопротеренола.

На начальном этапе работы была проведена оценка биологической активности широкого ряда дигидрохинолиновых производных с помощью программы анализа биологической активности PASS. Среди анализируемых соединений для настоящего исследования был отобран 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин, для которого был предсказан высокий антиокислительный потенциал.

Анализ уровня диеновых конъюгатов проводили спектрофотометрически при 233 нм, продуктов окислительной модификации белков – по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином. Активность аконитатгидратазы оценивали спектрофотометрически при 240 нм.

Введение исследуемого протектора в дозах 50 мг/кг и 75 мг/кг на фоне развития экспериментального инфаркта миокарда способствовало снижению уровня диеновых конъюгатов в сердце животных в 1,2 раза, в сыворотке крови – в 1,3 и 1,4 раза соответственно относительно данных при патологии. При этом содержание продуктов окислительной модификации белков в сердце животных снижалось в 1,4 и 1,7 раза, в сыворотке крови – в 1,3 и 1,6 раза в сторону контроля. В этих условиях активность аконитатгидратазы возрастала по сравнению с данными, полученными при экспериментальном инфаркте миокарда, что может быть связано с меньшей степенью повреждения молекулы фермента под действием свободных радикалов. Так, при анализе ферментативной активности, выраженной в виде Е/г сырой массы ткани сердца, при действии ДГХ в дозе 50 мг/кг было выявлено возрастание в 1,2 раза, в виде Е/мл сыворотки крови – в 2,0 раза по сравнению с значениями при патологии. При введении тестируемого средства в дозе 75 мг/кг было отмечено увеличение данных показателей в 1,4 и 2,8 раза для сердца и сыворотки крови соответственно. Сходные изменения наблюдались и при определении удельной активности аконитатгидратазы. По-видимому, за счет реализации протекторного и антиоксидантного эффектов тестируемого соединения дигидрохинолинового ряда имело место снижение интенсивности процессов свободнорадикального окисления биомолекул, что в итоге отражалось на степени инактивации и сохранении активности фермента по сравнению с данными при патологии.

Ключевые слова: изопротереноловый инфаркт миокарда, дигидрохинолин, аконитатгидратаза, пероксидное окисление липидов, окислительная модификация белков

На сегодняшний день ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на существенные успехи медицины, является одной из ведущих причин

смерти мужчин старше 45 лет и женщин старше 65 лет в России и во многих других странах Европы. Данное патологическое состояние характеризуется абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения

© Сафонова О.А., Попова Т.Н., Звягинцев Е.С., Бронникова Л.В., Нежинский А.А., Лаврущев А.И., 2025

коронарных артерий сердца. Самой опасной с точки зрения вероятности инвалидизации больных и летального исхода формой ИБС является инфаркт миокарда (ИМ) [1-3].

При инфаркте миокарда из-за плохой перфузии и недостаточного снабжения кислородом отмечается гибель кардиомиоцитов посредством апоптоза и некроза. Так, ишемия приводит к прекращению аэробного и анаэробного гликолиза, что вызывает дефицит энергии. Это явление приводит к накоплению активных форм кислорода (АФК) в цитоплазме и митохондриях, избытку кальция и рецидивирующему ацидозу. Таким образом, в патогенезе данного заболевания немалую роль играет активация свободнорадикального окисления (СО) биомолекул [4-7]. Локальная активация СО в зоне ишемии и накопление продуктов деградации свободных радикалов стимулируют свертываемость крови, увеличивают ее вязкость, усиливают агрегацию и адгезию форменных элементов крови [8]. К настоящему времени появилось много свидетельств относительно особой чувствительности определенных белков к действию свободных радикалов. Так, фермент аконитатгидратаза (аконитаза, К.Ф. 4.2.1.3; АГ) является одной из критических мишеней данных частиц в условиях активации процессов СО, что сопровождается снижением ее активности. Таким образом, по оценке данного показателя можно судить об интенсивности протекания процессов СО биомолекул в организме [9-11].

Для коррекции степени проявления оксидативного стресса, развивающегося при патологических состояниях, могут быть использованы препараты с антиоксидантной и противовоспалительной активностью. Перспективными соединениями в данном случае могут выступать производные дигидрохинолинов [12]. По результатам оценки биологической активности широкого ряда дигидрохинолиновых производных с помощью программы анализа биологической активности PASS, был отобран 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин (рис. 1), для которого был предсказан высокий антиокислительный потенциал. Производные хинолинового ряда имеют широкий спектр применения в медицинской химии, где они играют важную роль в разработке лекарств. В частности, для производных дигидрохинолинов известны противовоспалительное, противогрибковое, бактерицидное, кардиотоническое и кардиопротекторное действие [13-16].

Соответственно важным представляется анализ воздействия 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина (ДГХ) на содержание продук-

тов окислительной модификации биомолекул и активность АГ у крыс с экспериментальным ИМ, что и послужило целью данной работы.

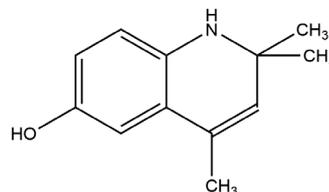


Рис 1. Структурная формула 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В качестве объекта исследования использовали белых лабораторных крыс-самцов линии Вистар массой 200-250 г. Все манипуляции были выполнены в соответствии с требованиями Международных правил гуманного обращения с лабораторными животными и Санитарными правилами по отбору и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Для повреждения миокарда у животных был применен подход, основанный на подкожном введении синтетического катехоламина изопротеренола (изопреналин, L-β-(3,4-дигидроксифенил)-α-изопропиламиноэтанолгидрохлорид) в дозе 85 мг/кг в виде раствора в 0,5 мл 0,9% NaCl в течение 2-х суток с интервалом в 24 часа [17]. Забор материала для исследований – венозной крови и ткани миокарда, производили через 48 часов после первой инъекции изопротеренола.

В ходе работы животные были разделены на 4 экспериментальные группы: 1 (n=14) – контрольная; 2 (n=12) – животные с индуцированным ИМ; 3 (n=9) крысы, которым на фоне развития патологии вводили внутривенно 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин в дозе 50 мг/кг в виде раствора в 0,5 мл 0,9% NaCl трижды в день в течение 2-х суток; 4 (n=11) – животные, которым на фоне введения изопротеренола вводили ДГХ в дозе 75 мг/кг веса по той же схеме. Тестируемое соединение было синтезировано на кафедре органической химии Воронежского государственного университета. Первое введение ДГХ осуществляли через 15 минут после инъекции изопротеренола.

Для получения сыворотки кровь забирали из правого предсердия в чистую стеклянную пробирку без антикоагулянта и помещали на 15 минут в термостат при температуре 37°C, затем центрифугировали 15 мин при 2500g. Извлеченное сердце после промывания гомогенизировали в 3-х-кратном объеме охлажденной среды выделения следующего состава: 0,05 М трис-HCl-буфер (pH 7,8), 1 mM ЭДТА,

1% β-меркаптоэтанол. В работе использовали гомогенат сердечной мышцы после центрифугирования.

Для подтверждения развития патологического состояния в сыворотке крови животных определяли активность креатинкиназы-МВ (КК-МВ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) с помощью диагностических наборов ООО «Ольвекс Диагностика», Россия: КК-МВ – по энзиматическому кинетическому иммунологическому методу, АсАТ – методом Райтмана-Френкеля по конечной точке.

Содержание диеновых конъюгатов – продуктов пероксидного окисления липидов – определяли спектрофотометрически при длине волны 233 нм. При протекании процессов пероксидного окисления липидов на стадии генерации АФК в молекулах полиненасыщенных жирных кислот образуется система сопряженных двойных связей, что и сопровождается появлением максимума при $\lambda=$

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе работы было обнаружено, что через двое суток после первого введения изопротеренола в сыворотке крови животных второй экспериментальной группы имеет место увеличение активности маркерных показателей цитолиза мышечных клеток сердца. Это является свидетельством нарушения целостности мембраны кардиомиоцитов, приводящего к выходу внутриклеточного содержимого в кровеносное русло [18,19]. При введении крысам на фоне развития экспериментального ИМ ДГХ было отмечено снижение активности маркерных ферментов цитолиза по сравнению с патологией: АсАТ – в 1,3 и 1,7 раза, КК-МВ – в 1,1 и 1,3 раза (рис. 2). Наблюдаемое изменение активности указанных ферментов может быть связано с уменьшением степени повреждения клеток сердечной мышцы у экспериментальных животных под действием исследуемого вещества и указывает на наличие у него кардиопротекторных свойств.

Поскольку развитие оксидативного стресса, приводящее к повреждению структур биомолекул, является общепринятым звеном патогенеза ИМ, в данной работе было предпринято изучение содержания продуктов СО биомолекул – диеновых конъюгатов и продуктов ОМБ. Следствием усиленного образования АФК в результате повреждения сердечной мышцы может являться ускорение окислительной модификации наиболее чувствительных аминокислотных остатков в молекулах белков, а также жирнокислотных остатков липидов мембран. В связи с высоким содержанием липидов различ-

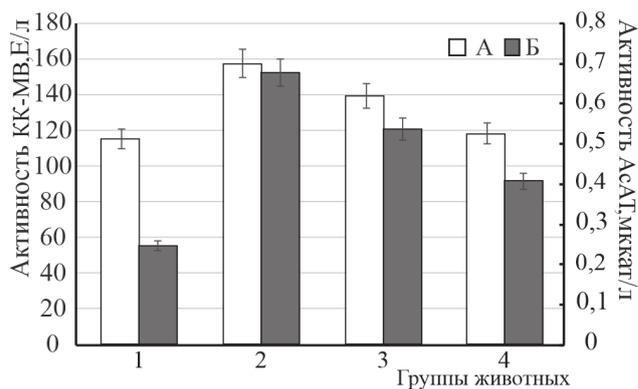


Рис. 2. Активность креатинкиназы-МВ (А) и аспаратаминотрансферазы (Б) в сыворотке крови животных экспериментальных групп: 1 – контроль, 2 – экспериментальный ИМ, 3 – введение на фоне развития патологии ДГХ в дозе 50 мг/кг, 4 – введение на фоне развития патологии ДГХ в дозе 75 мг/кг

ных классов в плазме крови, в том числе в составе липопротеидов, при активации свободнорадикальных процессов имеет место, очевидно, и ускорение их окисления, приводящее к накоплению продуктов ПОЛ. В ходе исследований было обнаружено накопление продуктов липопероксидации и СО белков как в сердечной мышце, так и в сыворотке крови.

При введении ДГХ на фоне развития патологии уровень ДК в сердце и сыворотке крови снижался. Так, введение данного соединения в дозах 50 и 75 мг/кг веса приводило к снижению концентрации данных метаболитов в сердечной мышце крыс в 1,2 раза, в сыворотке крови – в 1,3 и 1,4 раза соответственно (рис. 3).

Действие ДГХ также сопровождалось изменением уровня ОМБ в сторону контрольных значений. Так, содержание продуктов ОМБ при введении ДГХ в дозах 50 и 75 мг/кг уменьшалось в гомогенате сердечной мышцы в 1,4 и 1,7 раза, в сыворотке крови – в 1,3 и 1,6 раза соответственно (рис. 4). Полученные данные свидетельствуют о снижении степени интенсификации процессов СО биомолекул под влиянием тестируемого средства.

Исследование также показало, что у крыс с изопротеренол-индуцированным ИМ происходит уменьшение активности АГ, выраженной в виде Е/г сырой массы, в сердце в 2,1 раза относительно значений для контрольной группы животных (рис. 4). Для сыворотки крови было выявлено снижение активности фермента, выраженной в виде Е/мл, в 3,9 раза (рис. 4). Удельная активность фермента (Е/мг белка) снижалась в сердечной мышце в 2,1 раза, в сыворотке крови – в 5,8 раза относительно данных

для интактных животных. Наблюдаемые изменения активности АГ, вероятно, связаны с тем, что сво-

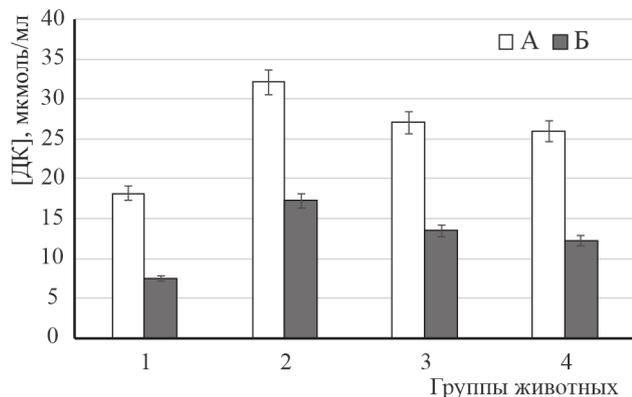


Рис. 3. Концентрация диеновых конъюгатов в сердце (А) и сыворотке крови (Б) животных экспериментальных групп: 1 – контроль, 2 – экспериментальный ИМ, 3 – введение на фоне развития патологии ДГХ в дозе 50 мг/кг, 4 – введение на фоне развития патологии ДГХ в дозе 75 мг/кг

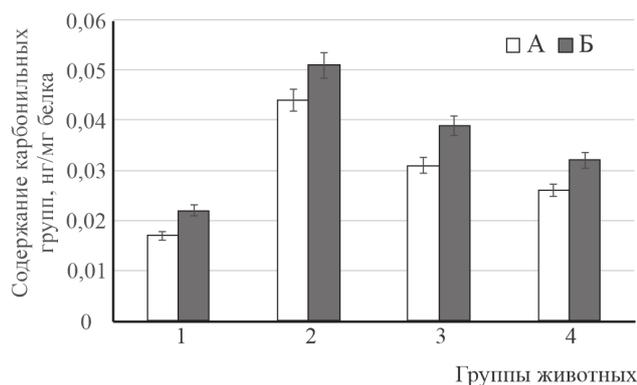


Рис. 4. Содержание карбонильных групп белков в сердце (А) и сыворотке крови (Б) крыс экспериментальных групп: 1 – контроль, 2 – экспериментальный ИМ, 3 – введение на фоне развития патологии ДГХ в дозе 50 мг/кг, 4 – введение на фоне развития патологии ДГХ в дозе 75 мг/кг

бодные радикалы, чрезмерно образующиеся при окислительном стрессе, разрушают железо-серный кластер активного центра АГ, что сопровождается угнетением активности фермента [20] (рис. 5).

При введении ДГХ было отмечено повышение активности фермента относительно данных при патологии. Так, при анализе ферментативной активности, выраженной в виде Е/г сырой массы ткани сердца, при действии ДГХ в дозе 50 мг/кг было выявление возрастание в 1,2 раза, в виде Е/мл сыворотки крови - в 2,0 раза по сравнению с значениями при патологии. При введении тестируемого средства

в дозе 75 мг/кг было отмечено увеличение данных показателей в 1,4 и 2,8 раза для сердца и сыворотки крови соответственно. Сходные изменения наблюдались и при определении удельной активности

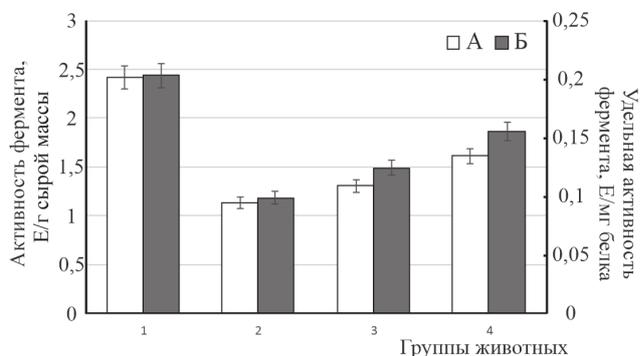


Рис. 5. Активность аконитатгидратазы в сердце крыс экспериментальных групп: 1 – контроль, 2 – экспериментальный ИМ, 3 – введение на фоне развития патологии ДГХ в дозе 50 мг/кг, 4 – введение на фоне развития патологии ДГХ в дозе 75 мг/кг

(рис. 5, 6). Так, при введении животным с индуцированным ИМ ДГХ в дозе 50 мг/кг активность АГ, выраженная в виде Е/мг белка, возросла в сердце в 1,3 раза, в сыворотке крови - в 4,0 раза по сравнению с данными при патологии. При анализе удельной активности фермента у крыс четвертой экспериментальной группы, то есть при воздействии ДГХ в дозе 75 мг/кг, показатель увеличился в сердечной мышце в 1,6 раза и в сыворотке крови в 4,8 раза (рис. 5, 6). По-видимому, за счет реализации протекторного и антиоксидантного эффектов тестируемого соединения дигидрохинолинового ряда, имело место снижение интенсивности процессов СО биомолекул, что в итоге отражалось на степени инактивации и сохранении активности фермента по сравнению с данными при патологии.

По результатам проведенных исследований можно сделать заключение, что реализация протекторных свойств ДГХ приводила к изменению в сторону контроля показателей скорости протекания свободнорадикального окисления биомолекул, в том числе к уменьшению степени повреждения молекулы АГ свободными радикалами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты указывают на способность производного дигидрохинолина оказывать кардиопротекторное и антиоксидантное действие, тем самым препятствуя развитию окислительного стресса, приводящего к поврежде-

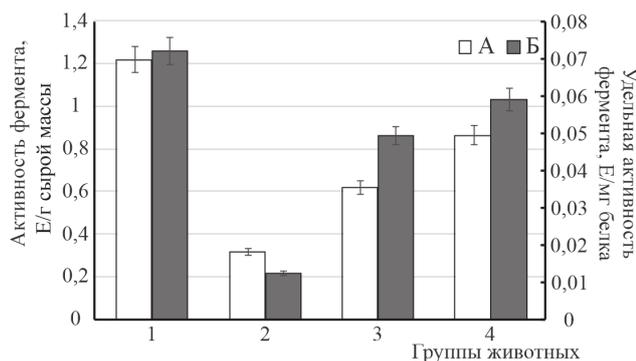


Рис. 6. Активность аконитатгидратазы в сыворотке крови крыс экспериментальных групп: 1 – контроль, 2 – экспериментальный ИМ, 3 – введение на фоне развития патологии ДГХ в дозе 50 мг/кг, 4 – введение на фоне развития патологии ДГХ в дозе 75 мг/кг

нию биомолекул и, как следствие, кардиомиоцитов в целом. В частности, к такому выводу могут привести данные о снижении содержания продуктов ПОЛ и окислительной модификации белков у лабораторных животных, а также нормализация активности аконитатгидратазы – чувствительной мишени действия активных форм кислорода. Приведенные в работе данные свидетельствуют о выраженном позитивном действии тестируемого средства. При анализе действия дигидрохинолинового производного в большинстве случаев был выявлен дозозависимый эффект.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Герасимов А.А. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Герасимов Андрей Андреевич ; Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии МЗ РФ. – Москва, 2019. – 24 с. // Gerasimov A.A. Jepidemiologicheskie aspekty infarkta miokarda v Rossijskoj Federacii: avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk / Gerasimov Andrej Andreevich ; Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut jepidemiologii MZ RF. – Moskva, 2019. – 24 p.
2. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В. Инфаркт миокарда // Colloquium-journal. – 2020. – Т. 3. – № 83. – С. 56–61. // Zhmurov D.V., Parfenteva M.A., Semenova Ju.V. Infarkt miokarda // Colloquium-journal. – 2020. – Vol. 3. – № 83. – P. 56–61.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Муромцева Г.А., Туаева Е.М., Ба-

ланова Ю.А., Константинов В.В., Киселева Н.В., Школьникова М.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – № 4. – С. 21–28. // Shal'nova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V., Evstifeeva S.E., Muromtseva G.A., Tuaeve E.M., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V., Kiseleva N.V., Shkol'nikova M.A. Ishemicheskaya bolezni' serdtsa u lits 55 let i starshe. Rasprostranennost' i prognoz // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. – 2014. – Vol. 13. – № 4. – P. 21–28.

4. Константинова Е.В., Константинова Н.А. Клеточные и молекулярные механизмы воспаления в патогенезе инфаркта миокарда // Вестник РГМУ. – 2010. – № 1. – С. 60–64. // Konstantinova E.V., Konstantinova N.A. Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy vospaleniya v patogeneze infarkta miokarda // Vestnik RGMU. – 2010. – № 1. – P. 60–64.

5. Madamanchi N.R. Oxidative stress and vascular disease / N.R. Madamanchi, A. Vendrov, M.S. Runge // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2005. – Vol. 25. – № 1. – P. 29–38.

6. Closa D. Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response / D. Closa, E. Folch-Puy // IUBMB Life. – 2004. – Vol. 56. – № 4. – P. 185–191.

7. Watson W.H. Redox state of glutathione and thioredoxin in differentiation and apoptosis / W.H. Watson, Y. Chen, D.P. Jones // Biofactors. – 2003. – Vol. 17. – P. 307–314.

8. Майданник В.Т., Хайтович Н.В., Бурлака Е.А. Роль активных форм кислорода в повреждении сосудов в эксперименте и клинике // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 5. – № 1. – С. 352. // Maidannik V.T., Khaitovich N.V., Burlaka E.A. Rol' aktivnykh form kisloroda v povrezhdenii sosudov v eksperimente i klinike // Voprosy sovremennoi pediatrii. – 2005. – Vol. 5. – № 1. – P. 352.

9. Матасова Л.В., Попова Т.Н. Аконитаза млекопитающих при окислительном стрессе // Биохимия. – 2008. – Т. 73. – № 9. – С. 1189–1198. // Matasova L.V., Popova T.N. Akonitaza mlekopitayushchikh pri okislitel'nom stresse // Biokhimiya. – 2008. – Vol. 73. – № 9. – P. 1189–1198.

10. Gardner P.R. Aconitase is a sensitive and critical target of oxygen poisoning in cultured mammalian cells and in rat lungs / P.R. Gardner, D.D. Nguyen, C.W. White // Proc. Nat. Acad. Sci. – 1994. – Vol. 91. – № 25. – P. 12248–12252.

11. Murakami K. Inactivation of aconitase in yeast exposed to oxidative stress / K. Murakami, M. Yoshino M. // Biochem. Mol. Biol. Int. – 1997. – Vol. 41. – № 3. – P.481–486.

12. Гончарук В.В., Борисенко О.А., Бубен А.Л., Шляхтун А.Г., Вдовиченко В.П. Перспективные направления применения производных хинолина // Медицинские новости. – 2018. – № 2. – С. 18–23. // Goncharuk V.V., Borisenok O.A., Buben A.L., Shlyakhtun A.G., Vdovichenko V.P. Perspektivnye napravleniya primeneniya proizvodnykh khinolina // Meditsinskie novosti. – 2018. – № 2. – P. 18–23.
13. Ишигеев Р.С., Шкурченко И.В., Потапов В.А., Амосова С.В. Новые производные хинолина с потенциальной биологической активностью // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 10. – С. 202–206. // Ishigeev R.S., Shkurchenko I.V., Potapov V.A., Amosova S.V. Novye proizvodnye khinolina s potentsial'noi biologicheskoi aktivnost'yu // Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. – 2019. – № 10. – P. 202–206.
14. Котович И.В., Елисейкин Д.В. Биохимия гетероциклических соединений. Учебно-методическое пособие. / И.В. Котович, Д.В. Елисейкин. – Витебск: УО ВГАВМ, 2007. – 28 с. // Kotovich I.V., Eliseikin D.V. Biokhimiya geterotsiklicheskih soedinenii. Uchebno-metodicheskoe posobie. / I.V. Kotovich, D.V. Eliseikin. – Vitebsk: UO VGAVM, 2007. – 28 p.
15. Omura S. The structures of diazaguinomycins a and b, new antibiotic metabolites / S. Omura, A. Nakagava, H. Aoyama // Tetrahedron Lett. – 1983. – Vol. 24. – № 34. – P. 3643–3646.
16. Martín-Acosta P. Synthesis of quinoline and dihydroquinoline embelin derivatives as cardioprotective agents / P. Martín-Acosta, I. Cuadrado, L. González-Cofrade, R. Pestano, S. Hortelano, B. de Las Heras, A. Estévez-Braun // J. Nat. Prod. – 2023. – Vol. 86. – № 2. – P. 317–329.
17. Korkmaz-Icöz S. Administration of zinc complex of acetylsalicylic acid after the onset of myocardial injury protects the heart by upregulation of antioxidant enzymes / S. Korkmaz-Icöz, A. Atmanli, G. Szabó // The Journal of Physiological Sciences. – 2016. – Vol. 66. – № 2. – P.113–125.
18. Залевская Н.Г. Современные методы лабораторного подтверждения инфаркта миокарда // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 10(105). – С. 260–267. // Zalevskaya N.G. Sovremennye metody laboratornogo podtverzhdeniya infarkta miokarda // Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. – 2011. – № 10(105). – P. 260–267.
19. Aydin S. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives / S. Aydin, K. Ugur, S. Aydin, I. Sahin, M. Yardim // Vascular health and risk management. – 2019. – Vol. 15. – P. 1–10.
20. Tong W.H. Metabolic regulation of citrate and iron by aconitases: role of iron-sulfur cluster biogenesis / W.H. Tong, T.A. Rouault // Biometals. – 2007. – Vol. 20. – № 3–4. – P. 549–564.

*Воронежский государственный университет
Сафонова Ольга Анатольевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии
E-mail: solya333@mail.ru*

*Попова Татьяна Николаевна, доктор биологических наук, профессор, декан медико-биологического факультета, зав. кафедрой медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии
E-mail: popova@bio.vsu.ru*

*Voronezh State University
Safonova Olga A., PhD. (Biology), Associate Professor, Departments of Medical Biochemistry, Molecular and Cellular Biology
E-mail: solya333@mail.ru*

*Popova Tatyana N., PhD., DSci. (Biology), Full Professor, Dean of the Medicine and Biology Faculty, Head of Departments of Medical Biochemistry, Molecular and Cellular Biology
E-mail: popova@bio.vsu.ru*

Звягинцев Евгений Сергеевич, студент

Zvyagintsev Evgenij S., student

Нежинский Александр Андреевич, студент

Nezhinskij Aleksandr A., student

Лаврущев Андрей Игоревич, студент

Lavrushchev Andrei I., student

ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области»

Бронникова Ляна Валерьевна – биолог

E-mail: klai07@mail.ru

Federal Budgetary Institution of Health "Center for Hygiene and Epidemiology in the Voronezh Region"

Bronnikova Liana V., biologist

E-mail: klai07@mail.ru

EFFECT OF 6-HYDROXY-2,2,4-TRIMETHYL-1,2-DIHYDROQUINOLINE ON FREE RADICAL HOMEOSTASIS IN RATS WITH EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION

O.A. Safonova¹, T.N. Popova¹, E.S. Zvyagintsev¹, L.V. Bronnikova², A.A. Nezhinsky¹, A.I. Lavrushchev¹

¹Voronezh State University

²FBIH "Center for Hygiene and Epidemiology in the Voronezh Region"

Abstract. The effect of 6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline (DHQ) in various doses on the level of lipoperoxidation and proteins oxidative modification products, as well as the activity of aconitate hydratase, which is a sensitive target for free radicals, has been studied in rats with experimental myocardial infarction. The introduction of the tested compound against the background of the pathology development contributed to these parameters change to the direction of the control values. This fact probably indicated the implementation of the tested compound cardioprotective and antioxidant properties. When analyzing the dihydroquinoline derivative action, a dose-dependent effect was revealed in most cases. Myocardial damage in animals of the experimental groups was induced by subcutaneous administration of the synthetic catecholamine isoproterenol.

At the initial stage of the work, the biological activity of a wide range of dihydroquinoline derivatives was assessed using the PASS, biological activity analysis program. Among the analyzed compounds, 6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline was selected for the present study, for which a high antioxidant potential was predicted.

The analysis of the diene conjugates level was carried out spectrophotometrically at 233 nm, the products of proteins oxidative modification - by the reaction with 2,4-dinitrophenylhydrazine. The activity of aconitate hydratase was estimated spectrophotometrically at 240 nm.

The introduction of the studied protector in doses of 50 mg/kg and 75 mg/kg at the experimental myocardial infarction development contributed to a decrease in the diene conjugates level in the heart of animals by 1.2 times, in the blood serum - by 1.3 and 1.4 times, respectively, relative to the data in the pathology. At the same time, the content of proteins oxidative modification products in the heart of animals decreased by 1.4 and 1.7 times, in the blood serum - by 1.3 and 1.6 times towards the control. Under these conditions, the aconitate hydratase activity increased compared to the data obtained in experimental myocardial infarction, which may be associated with a lower degree of the enzyme molecule damage under free radicals action. Thus, when analyzing the enzymatic activity expressed as U/g of raw heart tissue weight, under the action of DHQ at a dose of 50 mg/kg, an increase of 1.2 times was revealed, as U/ml of blood serum - 2.0 times compared to values in the pathology. When introducing the tested agent at a dose of 75 mg/kg, an increase in these indicators by 1.4 and 2.8 times was noted for the heart and blood serum, respectively. Similar changes were observed when determining the aconitate hydratase specific activity. Apparently, due to the implementation of the protective and antioxidant effects of the tested dihydroquinoline compound, there was a decrease in the intensity of biomolecules free radical oxidation processes, which ultimately affected the degree of the enzyme activity inactivation and preservation compared to the data in the pathology.

Keywords: isoproterenol myocardial infarction, dihydroquinoline, aconitate hydratase, lipid peroxidation, proteins oxidative modification