

2. *Hass, R.* Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC / C. Kasper, S. Bohm et al // *Cell Commun. Signal.* – 2011. – P. 12.
3. *Djouad, F.* Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals / P. Plence, C. Bony et al // *Blood.* – 2003. – P. 3837–3844.
4. *Brooke, G.* Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells / M. Cook, C. Blair, et al // *Semin Cell Dev Biol.* – 2007. – P. 58.
5. *Zhu, Y.* Human mesenchymal stem cells inhibit cancer cell proliferation by secreting DKK-1 / Y. Zhu, Z. Sun, Q. Han, L. Liao, J. Wang, C. Bian, R. C. Zhao // *Leukemia.* – 2009. – P. 33.

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕКСАГИДРОХИНОЛОНОВ И АКРИДИНДИОНОВ ANTIOXIDANT ACTIVITY OF HEXAHYDROQUINOLINES AND ACRIDINDIONES

Е. И. Тарун^{1,2}, В. А. Нелюбина^{1,2}, А. Н. Пырко^{1,2}
Е. I. Tarun^{1,2}, V. A. Nelyubina^{1,2}, A. N. Pyrko^{1,2}

¹*Белорусский государственный университет, БГУ*

²*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
kfl@iseu.by, ktarun@tut.by*

¹*Belarusian State University, BSU*

²*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University,
ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

Проведена сравнительная характеристика антиоксидантных свойств 3 гексагидрохинолонов и 4 акридиндионов различной структуры. Получены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина от логарифма концентрации гексагидрохинолонов, из которых графически определены показатели IC_{50} , которые находились в пределах $2,37-13 \cdot 10^{-9}M$ для гексагидрохинолонов и $0,316-31,6 \cdot 10^{-9}M$ для акридиндионов. Гексагидрохинолоны восстанавливали флуоресценцию флуоресцеина до 90–92 % при концентрации образцов $10^{-6}-10^{-3}M$. Акридиндионы восстанавливали флуоресценцию флуоресцеина до 90–94 % при концентрации образцов $10^{-6}-10^{-3}M$.

The comparative study of the antioxidant activity of 3 hexahydroquinolones and 4 acridinediones of various structures have been carried out. The dependences of the fluorescence intensity of fluorescein on the logarithm of the concentration of hexahydroquinolones were obtained, from which the IC_{50} values were graphically determined, which were in the range of $2,37-13 \cdot 10^{-9}M$ for hexahydroquinolones and $0,316-31,6 \cdot 10^{-9}M$ for acridinediones. Hexahydroquinolones restored fluorescein fluorescence to 90–92% at a sample concentration of $10^{-6}-10^{-3}M$. Acridinediones restored fluorescein fluorescence to 90–94% at a sample concentration of $10^{-6}-10^{-3}M$.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, гексагидрохинолоны, акридиндионы, флуоресцеин.

Keywords: antioxidant activity, hexahydroquinolones, acridinediones, fluorescein.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2022-1-205-208>

Развитие химии неароматических азотсодержащих гетероциклов имеет важное значение для создания аналогов природных соединений, обладающих специфическим биологическим действием и играющих уникальную роль в живых системах. Азотсодержащие гетероциклы являются одним из основных классов соединений, используемых для изыскания и отбора новых лекарственных препаратов с широким спектром физиологической активности. Среди соединений класса гексагидрохинолонов найдены вещества, проявляющие кардиоваскулярную, гепатопротекторную, антиоксидантную, антидиабетическую, противоязвенную, противотуберкулезную, антибактериальную, противовирусную активности [1,2]. Акридиндионы проявляют антипролиферативную активность в отношении раковых клеток [3].

В настоящей работе проведена сравнительная характеристика антиоксидантных свойств 3 гексагидрохинолонов различной структуры (табл. 1) и 4 акридиндионов (табл. 2).

Метод определения антиоксидантной активности (АОА) по отношению к активированным формам кислорода (АФК) основан на измерении интенсивности флуоресценции окисляемого соединения и ее уменьшении под воздействием АФК. В настоящей работе для детектирования свободных радикалов использован флуоресцеин. Генерирование свободных радикалов осуществляли, используя систему Фентона, в которой образуются гидроксильные радикалы при взаимодействии комплекса железа (Fe^{2+}) с этилендиаминтетрауксусной кислотой

(EDTA) и пероксида водорода [4]. При взаимодействии флуоресцеина со свободными радикалами происходит тушение его флуоресценции, восстановить которую можно при добавлении в систему веществ, проявляющих антиоксидантные свойства. В качестве таких веществ были взяты образцы гексагидрохинолонов и акридиндионов.

Таблица 1 – Гексагидрохинолоны

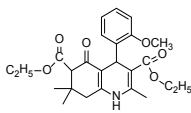
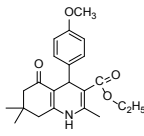
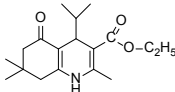
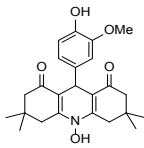
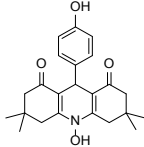
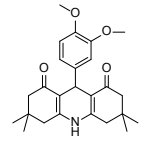
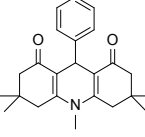
№	Наименование образца	Формула	Брутто формула, молярная масса	Название
1	ГХ I		$C_{25}H_{31}NO_6$ 441.52	диэтил-4-(2-метоксифенил)-2,7,7-триметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолон -3,6-дикарбоксилат
2	ГХ II		$C_{22}H_{27}NO_4$ 369.46	этил-4-(4-метоксифенил)-2,7,7-триметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолон -3-карбоксилат
3	ГХ III		$C_{18}H_{27}NO_3$ 305.42	этил-4-изопропил-2,7,7-триметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолон -3-карбоксилат

Таблица 2 – Акридиндионы

№	Наименование образца	Формула	Брутто формула, молярная масса	Название
1	АД I		$C_{24}H_{29}NO_5$ 411.5	10-гидрокси-9-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8(2H,5H)-дион
2	АД II		$C_{23}H_{27}NO_4$ 381.47	10-гидрокси-9-(4-гидроксифенил)-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8(2H,5H)-дион
3	АД III		$C_{25}H_{31}NO_4$ 409.53	9-(3,4-диметоксифенил)-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8(2H,5H)-дион
4	АД IV		$C_{24}H_{29}NO_2$ 363.5	3,3,6,6,10-пентаметил-9-фенил-3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8(2H,5H)-дион

В ходе исследования ингибирования реакций свободных радикалов, генерируемых в системе Фентона, получены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина от логарифма концентрации всех образцов гексагидрохинолонов и акридиндионов. Исследования проведены в широком диапазоне концентраций 10^{-11} – 10^{-3} М. Гексагидрохинолоны и акридиндионы начинали проявлять АОА при концентрации 10^{-11} М. При последующем увеличении концентрации образцов наблюдается увеличение подавления действия свободных радикалов и возрастание флуоресценции флуоресцеина. В таблице 3 представлены основные показатели антиоксидантной активности гексагидрохинолонов: A_{max} – интенсивность флуоресценции, соответствующая максимальному ингибированию свободных радикалов, C_{max} – концентрация образцов, при которой достигается A_{max} и IC_{50} – концентрация образца, при которой достигается 50% ингибирования свободных радикалов.

Все исследованные образцы гексагидрохинолонов показали высокую антиоксидантную активность. Гексагидрохинолоны восстанавливали флуоресценцию флуоресцеина на 90 - 92 %. Однако, гексагидрохинолон ГХ I достигал максимальной активности при концентрации на порядок ниже, чем ГХ II и на три порядка ниже, чем ГХ III, что свидетельствует о его более высокой антиоксидантной активности. Это подтверждает и его минимальный показатель IC_{50} ($2,37 \cdot 10^{-9}$ М) (табл. 3., рис. 1).

Таблица 3 – Показатели антиоксидантной активности образцов гексагидрохинолонов

Наименование образца	A_{\max} , %	C_{\max} , М	$IC_{50} \cdot 10^{-9}$, М
ГХ I	92	10^{-6}	2,37
ГХ II	90	10^{-5}	3,63
ГХ III	90	10^{-3}	13

Все образцы различаются разным количеством и составом эфирных групп. Очевидно, именно эти группы обуславливают антиоксидантную активность гексагидрохинолонов. ГХ I имеет в своем составе одну метоксигруппу, присоединенную к фенильному остатку, и две карбоэтоксигруппы. Гексагидрохинолон ГХ II имеет в своем составе одну метоксигруппу, присоединенные к фенильному остатку и одну карбоэтоксигруппу. Его показатель IC_{50} ($3,63 \cdot 10^{-9}$ М) в 1,5 раз выше, чем аналогичный показатель ГХ I. Очевидно, увеличение количества карбоэтоксигрупп повлияло на повышение АОА ГХ I. Гексагидрохинолон ГХ III показал минимальную антиоксидантную активность, имея в своем составе только одну карбоэтоксигруппу. Его показатель IC_{50} ($13 \cdot 10^{-9}$ М) в 5,5 раз выше, чем аналогичный показатель ГХ I и в 3,6 раз выше, чем аналогичный показатель ГХ II. Отсутствие метоксигруппы оказало более существенное влияние на снижение АОА ГХ III по сравнению с ГХ II, чем отсутствие карбоэтоксигруппы при сравнении ГХ II и ГХ I.

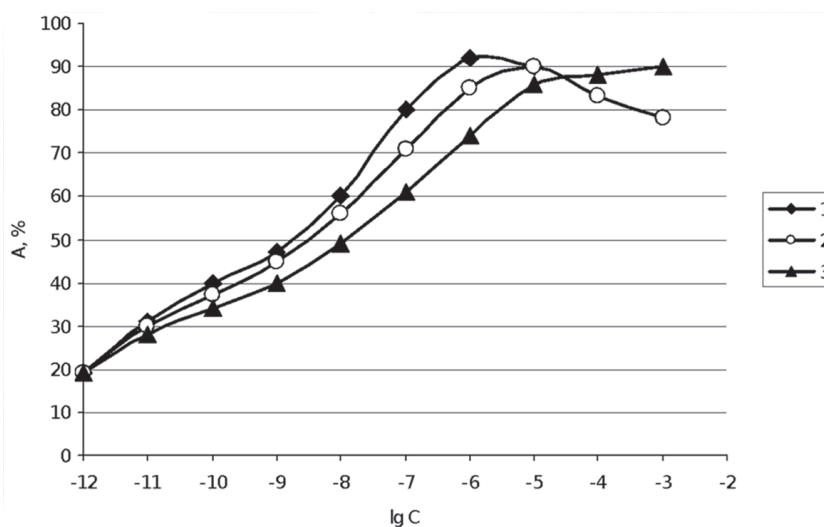


Рисунок 1 – Зависимость интенсивности флуоресценции флуоресцеина (A) от логарифма концентрации ГХ I (1), ГХ II (2) и ГХ III (3).

Очевидно, метоксигруппы являются более активными ловушками свободных радикалов, чем карбоэтоксигруппы.

В таблице 4 представлены основные показатели антиоксидантной активности акридиндионов.

Таблица 4 – Показатели антиоксидантной активности образцов акридиндионов

Наименование образца	A_{\max} , %	C_{\max} , М	$IC_{50} \cdot 10^{-9}$, М
АД I	90	10^{-6}	0,316
АД II	91	10^{-5}	0,794
АД III	90	10^{-5}	7,5
АД IV	94	10^{-3}	31,6

Так же, как и образцы гексагидрохинолонов, все исследованные образцы акридиндионов показали высокую антиоксидантную активность. Акридиндионы восстанавливали флуоресценцию флуоресцеина на 90 - 94 %. Однако, акридиндион АД I достигал максимальной активности при концентрации на порядок ниже, чем АД II и АД III и на три порядка ниже, чем АД IV, что свидетельствует о его более высокой антиоксидантной активности. Это подтверждает и его минимальный показатель IC_{50} ($0,316 \cdot 10^{-9}$ М) (табл. 4, рис. 2).

АД I и АД II содержат по две гидроксильные группы, которые являются основными ловушками свободных радикалов. Однако, в состав АД I входит и одна метоксигруппа, которая так же может влиять на увеличение АОА. Это подтверждается сравнением показателей IC_{50} . Показатель IC_{50} АД II ($0,794 \cdot 10^{-9}$ М) в 2,5 раз выше, чем аналогичный показатель АД I.

АД III и АД IV не содержат гидроксильных групп, что существенно снижает их АОА по сравнению с АД I и АД II.

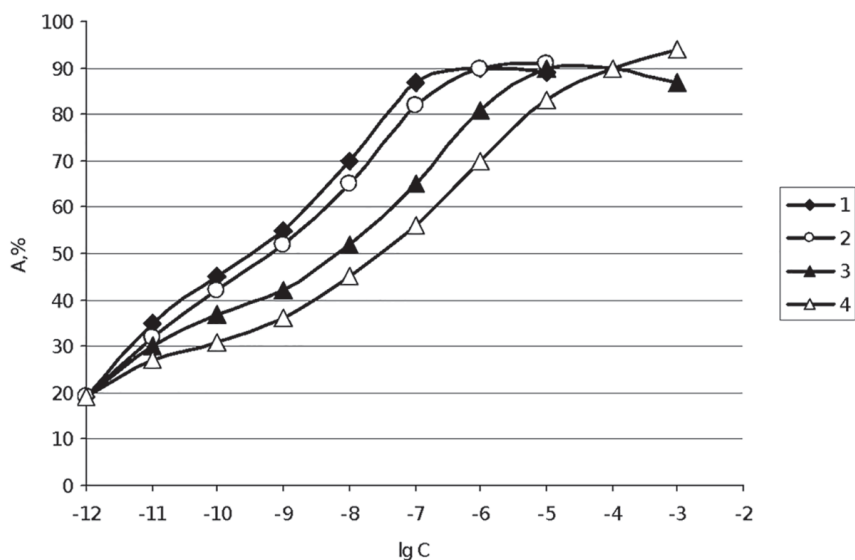


Рисунок 2 – Зависимость интенсивности флуоресценции флуоресцеина (A) от логарифма концентрации АД I (1), АД II (2), АД III (3) и АД IV (4)

Показатель IC_{50} АД III ($7,5 \cdot 10^{-9}$ М), имеющего в своем составе две метоксигруппы, в 9,5 раз выше аналогичного показателя АД II, не имеющего метоксигрупп, и в 23,7 раза выше аналогичного показателя АД I, также имеющего в своем составе одну метоксигруппу. Таким образом, эфирные группы могут частично компенсировать отсутствие гидроксильных групп и оказывать влияние на АОА.

АД IV показал минимальную АОА. Его показатель IC_{50} ($31,6 \cdot 10^{-9}$ М) в 4,2 раз выше, чем аналогичный показатель АД III, в 40 раз выше, чем аналогичный показатель АД II и в 100 раз выше, чем аналогичный показатель АД I. В составе АД IV не содержится гидроксильных и эфирных групп. Очевидно, АОА проявляется за счет двух кето-групп, входящих в состав всех АД.

АД I и АД II показали более высокую АОА по сравнению с ГХ I и ГХ II за счет гидроксильных групп, входящих в их состав. Показатели IC_{50} АД I / АД II в 7,5/3 раза выше аналогичного показателя ГХ I и в 11,5/4,6 раза выше аналогичного показателя ГХ II.

АД III, не имеющий в своем составе гидроксильных групп, показывает более низкую АОА, чем ГХ I и ГХ II и более высокую АОА по сравнению с ГХ III. Показатель IC_{50} АД III в 3,2/2 раза выше аналогичных показателей ГХ I / ГХ II и в 1,7 раза ниже аналогичного показателя ГХ III. Очевидно, две метоксигруппы в составе АД III имеют меньшую активность, чем одна метоксигруппа и две карбоэтоксигруппы в составе ГХ I и одна метоксигруппа и одна карбоэтоксигруппа в составе ГХ II. Это свидетельствует о более высокой активности карбоэтоксигруппы по сравнению с метоксигруппой. Сравнение показателей IC_{50} АД III и ГХ III позволяет сделать вывод, что активность двух метоксигрупп (АД III) выше, чем активность одной карбоэтоксигруппы (ГХ III).

Оценивая показатели A_{max} и IC_{50} можно сделать вывод о высоких ингибиторных способностях гексагидрохинолонов и акридиндионов по отношению к свободным радикалам. Сравнение антиоксидантной активности гексагидрохинолонов и акридиндионов показало, что она зависит от наличия в структуре этих соединений гидроксильных и эфирных групп, таких как метоксигруппы и карбоэтоксигруппы, а также от их количества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hudson, B. D. Complex pharmacology of novel allosteric free fatty acid 3 receptor ligands./B.D. Hudson [et al]// Mol. Pharmacol. 2014. V. 86. N 2. P. 200-210.
2. Ranjbar, S. 5-Oxo-hexahydroquinoline: an attractive scaffold with diverse biological activities/S. Ranjbar [et al]// Mol. Divers. – 2019. – V. 23 (2). – P. 471-508.
3. Xiong, H. Discovery of 1,8-acridinedione derivatives as novel GCN5 inhibitors via high throughput screening/ H. Xiong [et al.] // Eur. J. Med. Chem.- 2018.- V. 151. – P. 740-751.
4. Тарун Е. И. Антиоксидантная активность гексагидрохинолонов / Е.И. Тарун, А.В. Данькова, А.Н. Пырко // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2019. – № 2. – С. 77–83.