

Abstrakt

Výsledky řady studií dokazují, že na patogenezi mnoha onemocnění včetně kardiovaskulárních chorob má významný vliv oxidační stres. Ústřední roli v rozvoji oxidačního poškození hrají ionty volného železa, které katalyzují tvorbu hydroxylových radikálů. Ty patří mezi nejreaktivnější a nejtoxičtější formy reaktivních sloučenin kyslíku (ROS). Jako prevence proti rozvoji oxidačního poškození tkání mohou být použity chelátory železa. Tato studie se zabývá potvrzením schopností chelátoru železa salicylaldehyd isonikotinoyl hydrazonu (SIH) tomuto poškození předcházet a studiem vlastností nových aroylhydrazonových chelátorů od SIH odvozených. Protektivní účinnosti před modelových oxidačním stresem i vlastní toxicity jednotlivých látek byly hodnoceny *in vitro* s využitím potkaní kardiomyoblastové buněčné linie H9c2, viabilita buněk byla hodnocena pomocí testu vychytávání neutrální červeně.

24-hodinová inkubace H9c2 buněk s 200 μM tert-butyl hydroperoxidu (t-BHP) navodila dramatické změny buněčné morfologie a následnou buněčnou smrt. Současná inkubace se všemi chelátory v závislosti na dávce snížila nebo úplně potlačila buněčné poškození. Náhrada salicylaldehydu ve struktuře SIH metylketonem vedla k zesílení protektivních vlastností ligandu, tímto chelátorem je 1-(2-hydroxyfenyl)ethyliden isonikotinoylhydrazon - 2-HAF-INH (SIH: $\text{EC}_{50} = 18,2 \mu\text{M}$; 2-HAF-INH: $\text{EC}_{50} = 11,4 \mu\text{M}$). Ve srovnání se SIH, kdy došlo po 24 hodinové inkubaci ke snížení viability buněk o 45%, nevykazoval 100 μM 2-HAF-INH žádnou akutní toxicitu. Při 72 hodinové inkubaci však 100 μM 2-HAF-INH vykázal toxicitu vyšší (88% snížení viability buněk) než SIH (68%). Hodnota IC_{50} byla stanovena pro SIH 29,7 μM , pro 2-HAF-INH 12,2 μM . Ze série dalších osmi různě substituovaných aroylhydrazonů vykázal nejlepší poměr cytoprotektivních a toxických vlastností 1-(2-hydroxy-7-oxo-7,8-dihydronafthalen-1-yl)ethyliden isonikotinoyl hydrazon (AHC-INH).

Tato studie potvrdila klíčovou roli volného železa v peroxidativním poškození buněk i významné protektivní schopnosti nových originálních aroylhydrazonových chelátorů železa, které proto zasluhují další studium.