

## 3,4-Dihydro-1H- [1,4]oxazino[4,3-a]indole Exhibits Anti-Atherosclerotic Effect in Mice Model through JAK/STAT Phosphorylation Down-Regulation

Jiangying ZHANG <sup>1#</sup>, Zhaoming FU <sup>2#</sup>, Xiaobo NIU <sup>3</sup>, Peng CHEN <sup>4</sup> & Tianzhi CAI <sup>5\*</sup>

<sup>1</sup> ICU, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot in Inner Mongolia, 010000, China

<sup>2</sup> Department of Cardiology, Zhuji People's Hospital of Zhejiang Province,  
Zhuji Affiliated Hospital of Shaoxing University, Zhuji, Zhejiang, 311800, China

<sup>3</sup> Department of Orthopedics, Inner Mongolia People's Hospital,  
Hohhot in Inner Mongolia, 010000, China

<sup>4</sup> Department of Cardiology, Wuhan commercial hospital, Wuhan, Hubei, 430021, China

<sup>5</sup> Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University,  
Xi'an, Shaanxi, 710077, China

**SUMMARY.** The present study for the first time investigated the effect of 3,4-dihydro-1H- [1,4]oxazino[4,3-a]indole (DHOI) on atherosclerosis induced aorta wall damage *in vivo* in the rat model and evaluated the mechanism underlying. Treatment with DHOI significantly ( $p < 0.05$ ) alleviated atherosclerosis induced increase in average lesion area in the rat aortas. The average lesion area in atherosclerosis induced rats was decreased to 51.5, 21.2, and 2.3, respectively, on treatment with 2.5, 5, and 10 mg/kg doses of DHOI. Atherosclerosis induced elevation of IL-1 $\beta$  and IL-6 levels in the rat aortas were significantly ( $p < 0.05$ ) suppressed by DHOI treatment. The MCP-1 and TNF- $\alpha$  levels in rats with atherosclerosis were also reduced on treatment with DHOI. In DHOI treated rats atherosclerosis induced increase in AngII, AT1 as well as AT2 levels were significantly ( $p < 0.05$ ) inhibited. Treatment with DHOI caused a remarkable suppression in atherosclerosis induced p-STAT3, p-p65, and p-p38 levels compared to the model group. However, DHOI didn't change the levels of total STAT3, p65, and p38 in the rat aorta tissues. Thus, DHOI inhibits atherosclerosis induced damage to aorta walls and inflammatory response. Moreover, RAAS expression, inflammatory cytokines and JAK/STAT signalling pathway was down-regulated in atherosclerotic rats on treatment with DHOI. Thus, DHOI may be used for the treatment of atherosclerosis.

**RESUMEN.** El presente estudio investigó por primera vez el efecto de 3,4-dihidro-1H- [1,4] oxazino [4,3-a] indol (DHOI) sobre el daño de la pared de la aorta inducida por aterosclerosis *in vivo* en el modelo de rata y evaluó el mecanismo subyacente. El tratamiento con DHOI alivió significativamente ( $p < 0,05$ ) el aumento inducido por aterosclerosis en el área de lesión promedio en las aortas de rata. El área de lesión promedio en ratas inducidas por aterosclerosis se redujo a 51,5, 21,2 y 2,3, respectivamente, con el tratamiento con dosis de 2,5, 5 y 10 mg/kg de DHOI. La aterosclerosis inducida por la elevación de IL 1 $\beta$  y los niveles de IL 6 en las aortas de rata se suprimieron significativamente ( $p < 0,05$ ) por el tratamiento con DHOI. Los niveles de MCP 1 y TNF  $\alpha$  en ratas con aterosclerosis también se redujeron con el tratamiento con DHOI. En ratas tratadas con DHOI, el aumento inducido por aterosclerosis en AngII, los niveles de AT1 y AT2 se inhibieron significativamente ( $p < 0,05$ ). El tratamiento con DHOI provocó una supresión notable de los niveles de p STAT3, p p65 y p p38 inducidos por aterosclerosis en comparación con el grupo modelo. Sin embargo, DHOI no cambió los niveles de STAT3 total, p65 y p38 en los tejidos de la aorta de rata. Por tanto, el DHOI inhibe el daño inducido por la aterosclerosis en las paredes de la aorta y la respuesta inflamatoria. Además, la expresión de RAAS, las citocinas inflamatorias y la vía de señalización de JAK/STAT se regularon negativamente en ratas ateroscleróticas en tratamiento con DHOI. Por tanto, DHOI puede usarse para el tratamiento de la aterosclerosis.

**KEY WORDS:** angiotensin II, atherosclerosis, atheromatous plaques, cerebrovascular, inflammation.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: caitianzhi1978@sina.com