

## Reduction in Hydroxyproline Level, Suppression of TNF- $\alpha$ Production and Increase in Connexin Protein Expression in AMI-Administered Rats by Chebulagic Acid

Yanan ZHAO <sup>1</sup>, Guomin RAO <sup>2</sup>, Yang ZHOU <sup>1</sup>, Guiping WANG <sup>1</sup>\*, & Xinxu CHUAI <sup>1</sup>\*

<sup>1</sup> Department of Cardiology, <sup>2</sup> Department of Neurology Tangshan Gongren Hospital, Tangshan, Hebei Province, 063000, China

**SUMMARY.** In the present study effect of chebulagic acid on expression of gap junction protein connexin and subsequent acute myocardial infarction development was investigated in rat model. Myocardial tissues of the AMI-administered rats showed a significantly ( $p < 0.05$ ) higher level of hydroxyproline compared to the normal group. However, a significant ( $p < 0.05$ ) decrease in hydroxyproline was observed in AMI-administered rat myocardial tissues on treatment with 1.25, 2.5, 5, 10, and 20 mg/kg doses of chebulagic acid. Treatment with chebulagic acid alleviated AMI-induced production of TNF- $\alpha$  in myocardial tissues of the rats. In 20 mg/kg chebulagic acid treated rats, AMI-induced production of TNF- $\alpha$  in myocardial tissues was reduced close to the normal group. The expression of Cx43 protein in AMI-administered rats increased on treatment with chebulagic acid in dose-dependent manner. Treatment with 20 mg/kg chebulagic acid completely alleviated AMI-mediated reduction in Cx43 protein expression in rats. Chebulagic acid treatment of the AMI-administered rats significantly ( $p < 0.05$ ) alleviated increase in fibroblast proliferation. Thus, chebulagic acid reduces hydroxyproline level and suppresses TNF- $\alpha$  production in AMI-administered rats. Therefore, gap junction protein connexin protein downregulation is associated with the development of acute myocardial infarction in rats.

**RESUMEN.** En el presente estudio se investigó el efecto del ácido chebulágico sobre la expresión de la conexina de la proteína de unión gap y el posterior desarrollo de infarto agudo de miocardio en un modelo de rata. Los tejidos miocárdicos de las ratas a las que se administró AMI mostraron un nivel significativamente más alto ( $p < 0,05$ ) de hidroxiprolina en comparación con el grupo normal. Sin embargo, se observó una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) de la hidroxiprolina en los tejidos miocárdicos de rata administrados con AMI en el tratamiento con dosis de 1,25, 2,5, 5, 10 y 20 mg/kg de ácido chebulágico. El tratamiento con ácido chebulágico alivió la producción de TNF- $\alpha$  inducida por AMI en los tejidos del miocardio de las ratas. En ratas tratadas con 20 mg/kg de ácido chebulágico, la producción de TNF- $\alpha$  inducida por AMI en los tejidos del miocardio se redujo cerca del grupo normal. La expresión de la proteína Cx43 en ratas a las que se administró AMI aumentó con el tratamiento con ácido chebulágico de una manera dependiente de la dosis. El tratamiento con 20 mg/kg de ácido chebulágico alivió completamente la reducción mediada por AMI en la expresión de la proteína Cx43 en ratas. El tratamiento con ácido chebulágico de las ratas a las que se administró AMI alivió significativamente ( $p < 0,05$ ) el aumento de la proliferación de fibroblastos. Por tanto, el ácido chebulágico reduce el nivel de hidroxiprolina y suprime la producción de TNF- $\alpha$  en ratas a las que se les ha administrado AMI. Por lo tanto, la regulación a la baja de la proteína conexina de la proteína de unión gap se asocia con el desarrollo de infarto agudo de miocardio en ratas.

**KEY WORDS:** cytokines, hydroxyproline, myocardial infarction, natural products, therapeutic.

\* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mail: hongjiang.such@gmail.com