



Original Article: ACTIVITY DEFINIZIONE ANTIHYPOXANTS IN DERIVATI DEL 2-BENZAMMIDE-2-(2-OKSOINDOLIN-3-ILIDENE)-VINEGARY ACIDO IN ACUTA IPOSSIA IPERBARICA

Citation

Zamorsky I.I., Bukataru Yu.S., Kolesnik S.V., Lenga E.L. Activity Definizione antihypoxants in derivati del 2-benzammide-2-(2-oksoindolin-3-ilidene)-vinegary acido in acuta ipossia iperbarica. *Italian Science Review*. 2016; 1(34). PP. 79-83.

Available at URL: <http://www.ias-journal.org/archive/2016/january/Zamorsky2.pdf>

Authors

Igor I. Zamorsky, Bukovinian State Medical University, Ukraine.

Yuliana S. Bukataru, Bukovinian State Medical University, Ukraine.

Sergey V. Kolesnik, Bukovinian State Medical University, Ukraine.

Evelina L. Lenga, Bukovinian State Medical University, Ukraine.

Submitted: December 26, 2015; Accepted: January 11, 2016; Published: January 21, 2016

Riepilogo. Questo articolo presenta i risultati dello screening di 2-benzammide-2-(2-oksoindolin-3-ilidene)-vinegary attività antihypoxants acido. Scoperto che il composto al numero 15 per antihypoxants attività aumentato in modo significativo la durata totale di animali (tempo di simulazione dall'inizio alla nascita di ipossia respiri secondo agonico) 186% rispetto al controllo dei dati ($r \leq 0,05$). Contemporaneamente, il comparatore noto antihypoxants mexidol maggiore durata 197% ($r \leq 0,05$), che indica che il nuovo composto non cede mexidol confronto del farmaco. Inoltre, in termini di recupero di attività fisica degli animali che hanno soggiornato presso la "altopiano" Composto 15 mexidol effetto significativamente superiore.

Parole chiave: antihypoxants, iperbarica ipossia, derivati del 2-benzammide-2-(2-oksoindolin-3-ilidene)-vinegary mexidol acido.

Introduzione. Ipossia - una condizione patologica che si verifica quando vi è insufficiente apporto di ossigeno ai tessuti o

utilizzo violazione di ossigeno nel processo di ossidazione. Si presenta come una carenza di ossigeno nell'ambiente, e come risultato di vari processi patologici e malattie associate con la violazione del sistema respiratorio e cardiovascolare, funzione di trasporto del sangue, metabolismo. Inoltre, "il rischio di ipossia" molto elevato in alcune professioni, come i piloti, astronauti, alpinisti, turisti alpini, subacquei e sottomarini, cioè delle condizioni di lavoro associate a bassa pressione parziale di ossigeno nell'aria inalata. Nella vita quotidiana le persone sono anche sentire gli effetti dell'ipossia fisiologico. In condizioni fisiologiche di ipossia formate da un intenso lavoro muscolare, lavoro mentale nel fegato, reni e del tratto gastrointestinale, quando sono stati migliorati in modo significativo l'attività fisiologica, lo sviluppo del feto e in età avanzata. Di conseguenza, la medicina pratica incontra regolarmente con il problema di proteggere il corpo da complicazioni derivanti dalla carenza di ossigeno [1, 4, 9]. A questo proposito, di

particolare interesse sono farmaci che influenzano il metabolismo durante ipossia - antihypoxants, che sono agenti che aumentano l'assorbimento di ossigeno da parte del corpo e riducono la necessità di organi e tessuti in esso, aumentando così la resistenza del corpo di carenza di ossigeno. Così, la ricerca e l'introduzione nella pratica clinica di nuovi antihypoxants efficaci è un problema urgente di medicina e farmacia.

Nel mercato farmaceutico dell'Ucraina ha presentato una vasta gamma di attività farmaci antihypoxants, ma il loro effetto è in molti casi non è efficace. Uno dei mexidol è considerato più attivo e diffuso (Farmasoft, Russia), che abbiamo scelto come farmaco di riferimento [3, 7].

Lo scopo dello studio. Eseguire lo screening antihypoxants attività tra i nuovi derivati di benzammide 2-(2-oksoindolin-3-ilidene)-vinegary acido (Fig. 1) iperbarica sotto ipossia acuta.

Materiali e metodi. Per studiare sono stati selezionati 24 composti di 2-benzammide-2-(2-oksoindolin-3-ilidene)-vinegary acidi prof sono stati sintetizzati. S.V. Kolesnik. Gli animali sono stati tenuti in condizioni standard di terrario a temperatura ed umidità costante con libero accesso a cibo e acqua. Tutte le operazioni sono state eseguite in conformità alla direttiva dell'Unione Europea 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici.

Lo studio è stato condotto sotto ipossia acuta iperbarica 156 non lineari maturi ratti maschi bianchi del peso di 180-200 g, di età compresa tra 3 mesi, all'ipossia. Resistenza agli animali di ipossia determinati per 2 settimane alla ricerca del metodo noto [2]. Acuta iperbarica ipossia modellato in una camera di flusso modificato simulando ratti origine a una altitudine di 12.000 m. "Elevation" e "down" animali effettuate ad una velocità di 50 m/s. Sul "d'alta quota" plateau ratti mantenuto fino al secondo respiri agonico, poi eseguito "discesa" al precedente altitudine zero. [11] Le sostanze esaminate sono state iniettate per via intraperitoneale 35 minuti prima della

modellazione ipossia alla dose di 15 mg/kg sotto forma di una sospensione acquosa stabilizzata polisorbato 80 (Tween 80) [6, 8]. Antihypoxants comparatore mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinato) (Farmasoft, Russia) è stato somministrato alla dose di 100 mg/kg [10]. Gli animali del gruppo di controllo iniettati con una quantità equivalente di una sospensione acquosa con polisorbato 80 sostanze. Dose eletti sulla base dei dati pubblicati riguardanti antihypoxants attività in studi sperimentali.

Antihypoxants principi attivi valutati da tassi di sopravvivenza degli animali per "altipiano": a volte perdite pose; corso della vita - a volte alla nascita di respiri di seconda agonal; tempo di recupero postura dopo la cessazione di ipossia e animali graduale ritorno alla quota precedente pari a zero; e la durata totale di animali - sommatoria della perdita di tempo pone a vita e gli animali [5]. L'analisi statistica dei risultati è stata eseguita utilizzando SPSS Statistics 17.0 e Microsoft Excel 2013. L'affidabilità di differenza tra i valori stimati utilizzando parametrico t-test St'ydenta (dati di distribuzione normale) e non U- parametrico Mann-Whitney (con distribuzione non normale). Il livello critico di significatività statistica è stata accettata per $p \leq 0,05$.

Risultati e discussione. I risultati dello screening dell'attività dei composti antihypoxants rispetto al gruppo di controllo e l'influenza di riferimento farmaco mexidol presentato in Tabella 1.

Analisi di screening ha mostrato che il più statisticamente significativo prolungamento della vita parametri animali in ipossia acuta iperbarica tra il livello critico di 2-benzamide-2-(2-oksoindolin-3-ilidene)-vinegary acide sostanze sono numerati 1, 4, 9, 14, 15, 18, 23 e 24 (Tabella 1), che era il più grande indicatore della vita animale sulla "altipiano", dopo aver perso i respiri agonico seconda della postura ($p < 0.05$). Il maggior tasso di perdita di tempo pone il "altopiano" era per sostanze 4 e 15, che ha superato i dati di

controllo, rispettivamente 2 e 1,9 volte ($p < 0,05$). Tempo di recupero Index pone dopo l'inizio della "discesa" animali "altopiano" era significativamente inferiore rispetto al controllo dati per molte sostanze: 1, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 24. Ma questa cifra era il più basso per la sostanza al numero 15 ed era 2,7 volte maggiore rispetto al controllo dati ($p < 0,05$). Secondo l'ultimo indicatore di sostanza 15 addirittura superato significativamente antihypoxants refrens- efficacia della droga mexidol 1,5 volte.

Così per le sostanze 4, 9, 18, 23 e 24 le reazioni avverse osservate come convulsioni e cianosi delle pelle e alle mucose dopo la somministrazione di questi composti per animali. Tuttavia, tra le sostanze che presentano attività antihypoxants probabile solo per le sostanze 14 e 15 non c'erano comparazione in tribunale e altri segni esteriori di effetti collaterali dopo la loro introduzione nella modellazione ipossia.

Per indicatore integrante antihypoxants attività delle sostanze - durata totale degli animali su "altipiano" (pose perdita di tempo somma e la durata degli animali) - ha mostrato la sostanza di cui ai numeri 4, 14 e 15.

Tuttavia, per le quattro sostanze tasso di mortalità degli animali nella ricerca in media del 20%, significativamente superiore a quello dei dati di controllo. Questo composto è al numero 14 sulla antihypoxants attività aumentato in modo significativo la durata totale di animali 150% del controllo di dati, ma significativamente inferiore comparatore mexidol: comparatore mexidol aumentato gli animali di vita a 197% ($p < 0,05$). Per le sostanze al numero 15 l'aspettativa di vita generale è aumentato negli animali 186% rispetto al controllo di dati ($p < 0,05$) e non differisce significativamente da quella del farmaco di riferimento.

I dati indicano che la maggior parte di queste sostanze, di 2-benzamide-2-(2-oksoindolin-3-ilidene)-vinegary acido antihypoxants esibiscono alcune proprietà

come precedentemente esaminato derivati del 2-benzamide-2-(2-oksoindolin-3)-vinegary acido [6]. Tuttavia, solo una questione di numero 15 non è inferiore a l'efficacia del confronto antihypoxants droga, in termini di recupero e l'attività fisica degli animali che hanno soggiornato presso la "altopiano" (posture tempo di recupero) supera antihypoxants mexidol effetto noto.

Conclusioni 1. I risultati di studi di screening hanno trovato che i derivati degli 2-benzamide-2-(2-oksoindolin-3-ilidene)-vinegary acido sono una promettente classe di composti per creare i loro mezzi in base antihypoxants, che è la base per ulteriori studi pre-clinici di proprietà farmacologiche di questi composti. 2. Composto al numero 15 per antihypoxants attività del farmaco non è confronto mexidol inferiore, in termini di recupero e attività fisica degli animali dopo il loro soggiorno l'effetto "altopiano" significativamente superiore a quest'ultimo.

References:

1. Andreeva N.N. 2009. Experimental and clinical aspects of mexidol during hypoxia. Medical almanac. Pp 193-197.
2. Berezovsky V.A. 1978. Hypoxia and the individual characteristics of reactivity. p.216.
3. Voronina T.A. 2012. Mexidol: spectrum of pharmacological effects. Journal of Neurology and Psychiatry. P. 86-90.
4. Evseeva M.A., Evseev A.V., Pravdivtsev V.A. et al. 2008. Mechanisms of acute hypoxia and ways of pharmacological correction. Reviews on the wedge. V. 6. P. 3-25.
5. Zamorsky I.I. 1998. Influence of different photoperiod and melatonin on the survival of rat acute hypoxia. Pp. 23-25, 73-74.
6. Zyкова S.S. 2014. Antihypoxants activity of 6-aryl-4-hydroxy-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazines. Journal of Modern Clinical Medicine. V.7. pp. 70-73.
7. Katunina N.P. 2010. About the study of the influence antihypoxants and new derivatives of 3-hydroxypyridine in the

survival of mice in acute hypoxia. Science and modernity. Pp 298-300.

8. Kolisnik S.V., Kononenko N.M., Gaman D.V. et al. 2011. "Structure-activity antihypoxants" in a number of 2-benzamide-2-(2-oksoindoliniliden-3)-vinegary acid. Journal of Pharmacy. P. 64-66.

9. Lukyanova L.D. 2003. The molecular mechanisms of tissue hypoxia and adaptation of the organism. V. 49. P. 17-35.

10. Gavrilova E.A. The means having antihypoxants, antistroke, improve memory effect. p.3.

11. Zamorskii II, Sopova I. Yu., Khavinson V. Kh. 2012. Effects of melatonin and epithalamin on the content of protein and lipid peroxidation products in rat cortex and hippocampus under conditions of acute hypoxia. V. 154. P. 51-53.

Fig. 1. Formula di struttura di 2-benzamide-2-(2-oksoindolin-3-ilidene)-vinegary acide

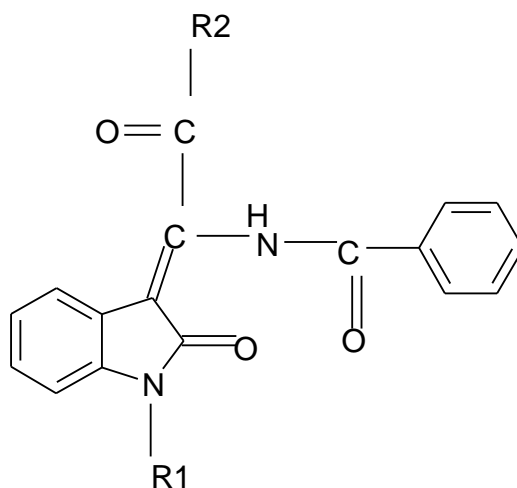


Tabella 1

Parametri vita di ratti con ipossia acuta iperbarica livello critico (12.000 m), con l'introduzione di 2-benzamide-2-(2-oksoindolin-3-ilidene)-vinegary acide e mexidol ($M \pm m$, $n = 6$)

Sostanze	Perdite di tempo pone con	La durata del secondo respiri agonico con	Tempo di recupero pone con
Controllo	64,9±9,6	15,3±8,3	398,8±9,2
Mexidol	132,8±5,8*	25,6±8,6*	225,3±9,4*
1.	66,7±4,7	25,0±3,2*	244,7±5,8*
2.	43,8±10,7	15,0±2,5	654,0±7,4*.V
3.	31,5±11,4	19,7±11,8	295,0±13,4*
4.	131,3±18,7*	27,5±12,5	363,2±14,4
5.	60,0±10,6	14,0±5,2	240,0±10,9*
6.	57,5±7,8	27,5±5,2	263,6±6,9*
7.	19,4±10,4*	9,6±7,2	333,0±10,0
8.	23,0±5,9	9,2±8,3	257,3±4,2*
9.	42,5±7,8	51,3±3,9*.V	278,2±6,2*
10.	23,0±10,5	28,0±9,8	264,2±10,0*
11.	27,5±4,3	12,8±5,8	215,4±6,3*
12.	39,0±10,3	29,2±9,2	310,8±7,5*
13.	23,0±9,5	14,0±10,3	205,2±8,8*
14.	69,5±8,2	51,4±7,6*.V	265,4±5,7*
15.	126,0±10,5*	23,5±5,7*	146,3±8,5*.V
16.	13,4±8,4*	17,4±9,3	262,5±7,4*
17.	15,5±5,4*	9,8±3,8	312,8±4,2*
18.	61,0±6,7	37,8±4,8*	241,0±10,6*
19.	52,2±9,3	24,4±7,3	308,0±10,7*
20.	25,2±4,8	19,0±5,2	276,2±9,4*
21.	53,8±7,4	17,4±6,4	289,8±9,7*
22.	19,8±3,9*	3,0±0,5*	345,8±9,4
23.	65,0±7,4	42,0±4,6*	341,4±8,7
24.	70,0±6,5	28,0±7,5	309,8±7,3*

Nota. * - Differenze di probabilità rispetto al controllo di dati ($p < 0,05$);. v - la probabilità di differenze rispetto ai dati mexidol dopo somministrazione ($p < 0,05$).