



## К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ СВОЙСТВАМ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИФЕНИЛ-СИЛАНА

***Ш.М.Махсумов***

*Доцент кафедры*

***О.А.Зайцева***

*Доцент кафедры*

***Н.А.Адилова***

*ассистент кафедры*

***Ш.Б.Каххарова***

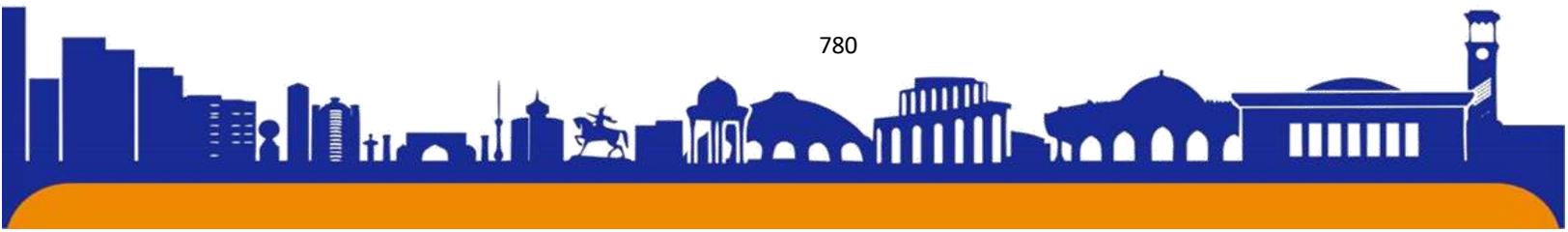
*ассистент кафедры*

***Ташкентская медицинская академия***

В настоящее время клиническая медицина располагает большим набором ПВ лекарственных средств, относящихся к различным классам соединений для лечения и профилактики многих заболеваний, в основе патогенеза которых лежит воспалительный процесс. Однако многие из этих препаратов не отвечает требованиям клиницистов из-за недостаточности вызываемого ими терапевтического эффекта, а также тем, что они довольно часто вызывают нежелательные явления и грозные осложнения.

Анализ литературных данных показывает, что нежелательные явления у нестероидных ПВ препаратов менее выражены и протекают более благоприятно, чем у стероидных ПВ средств. По этой причине поиск и изучение новых высокоактивных и малотоксических ПВ препаратов среди различных классов соединений нестероидной структуры является более целесообразным. (2,3,4,5)

**Цель работы.**





Изучить ПВ активности дифенил-(бис-(бензоилокси))- дифенил на различных моделях асептических артритов.

Изучение влияния дифенил-(бис-(бензоилокси))-силана на экссудативную и пролиферативную фазу воспаления сравнительно с известными противовоспалительными средствами как вольтарен, индометацин и бутадиион.

#### **Материал и методы исследования.**

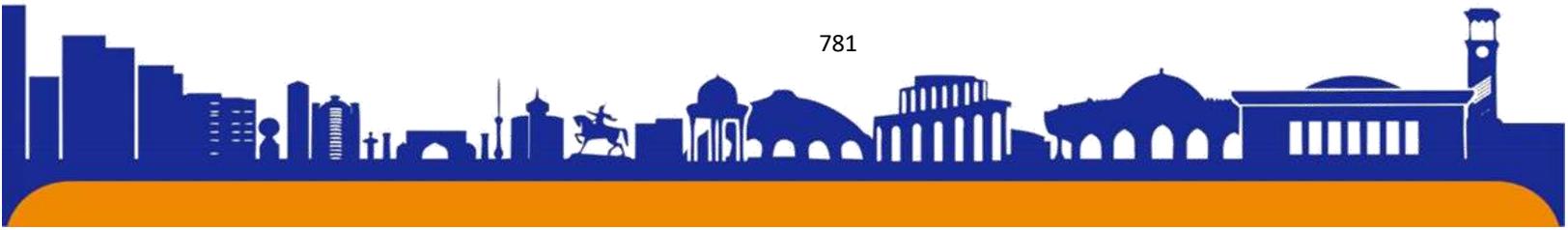
Изучение ПВ действия нового производного бензойной кислоты- дифенил-(бис-(бензоилокси))-силана синтезированного на кафедре биоорганической и биохимической химии ТМА профессором Джураевым А.Д.. Препарат является порошком белого цвета, хорошо растворимым в органических растворителях.

Исследования проводили на белых крысах массой 150-200 г.. Для сравнения были использованы известные ПВ средства- вольтарен (10 мг/кг), индометацин (15 мг/кг) и бутадиион (100 мг/кг). ПВ действие препарата изучалось на широко известных моделях артритов, вызываемых формалином, каррагенином, серотонином, гистамином и декстраном. Флогенные агенты вводились в количестве 0,1 мл в тыльную поверхность апоневроза голено-стопного сустава крысы.(1,7,8).

ПВ активность препаратов определяли по разности объёма лапок контрольных и подопытных животных. Исследуемый препарат вводился в виде суспензии на 3% крахмальном клейстере внутрь за 48, 24 и 2 часа до введения флогенных агентов в дозах 50, 100 и 150 мг/кг. Контрольные животные получали в равном объёме крахмальный клейстер. Объём лапок измеряли через разные промежутки времени в зависимости от характера флогенного агента.

Влияние препарата на экссудативную фазу воспаления изучали на модели асептического перитонита, вызываемого введением раствора серебра нитрата в брюшную полость. Препарат вводился внутрь за 48,24 и 2 часа до введения серебра нитрата. ПВ активность препарата оценивали по разнице в количестве экссудата у контрольных и подопытных животных.

Влияние препарата на экссудативную и пролиферативную фазу воспаления исследовали по методике «ватных шариков». Препарат вводили до имплантации





и по одному разу в течении 7 дней после имплантации ватных шариков. На восьмой день животных забивали, извлекали ватные шарики и определяли массу их во влажном виде, затем высушивали при температуре 70 \*С до постоянной массы и снова взвешивали в сухом виде. Для одновременного изучения влияния препарата на экссудативные и пролиферативные процессы была использована методика, предложенная Selye (1953)- после введения раздражителя в полость воздушного мешка под кожей спины крысы возникает карманная гранулема. Исследуемый препарат вводили внутрь в дозах 50,100 и 150 мг/кг в течении 7 дней 1 раз в сутки. На 8-сутки карманную гранулему отсепарировали, экссудат отсасывали шприцем, взвешивали его до постоянной массы и взвешивали в сухом виде, определяли объём экссудата в мешке, содержание общего белка в нем.(6,7,8).

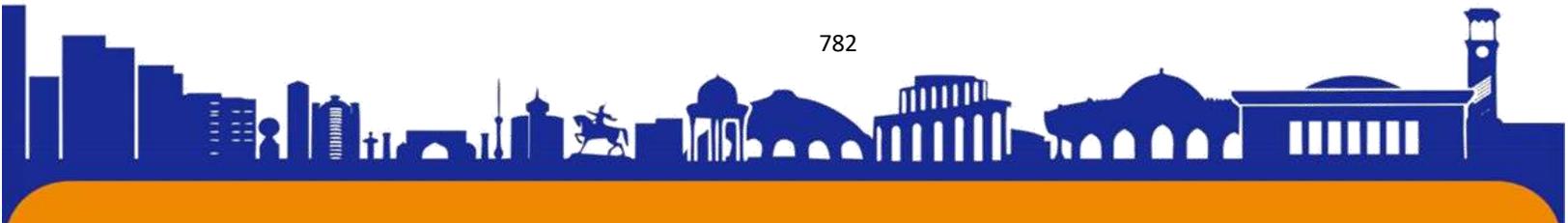
#### **Результаты исследования и их обсуждения.**

Изучение ПВ действия препарата показало его высокую активность при различных асептических артритах. Так, препарат оказал выраженное тормозящее влияние на течение формалинового артрита, начиная с малых доз. Препарат в дозе 50 мг/кг подавлял развитие воспалительного процесса.

На 40,3%, с увеличением дозы до 100 и 150 мг/кг отмечалось значительное усиление эффекта- 47,3% и 52,8%. На модели формалинового отека ПВ активность вольтарена (10 мг/кг-38,4%), индометацина (15 мг/кг-36,1% ) и бутадиона (100 мг/кг-27,3%). Следовательно исследуемый препарат оказался более активным и значительно превосходил вольтарен, индометацин (в 1,3 раза), бутадион (в 1,9раза).

Высокую ПВ активность проявил препарат и на моделях асептических артритов, вызванных каррагенином, серотонином, гистамином и декстраном (табл.1).

Сопоставление данных приведенных в таблице 1 показывает, что по способности подавлять воспаление, вызванное различными флогогенными агентами исследуемый препарат заметно превосходит препараты сравнения.





Антиэкссудативное действие препарата дифенил-(бис-(бензоилокси))-силана изучено на моделях экспериментального перитонита, по методике Selye и ватных шариках.

Как нам известно, при экспериментальном перитоните экссудативная фаза воспаления прослеживается более четко и степень её развития определяется количеством перитониальной жидкости.

В связи с этим для полноты характеристики антиэкссудативного действия испытуемого препарата были проведены опыты по изучению влияния его на количество экссудативной жидкости в брюшной полости крыс при внутрибрюшинном введении 1 мл 0,2% ного раствора серебра нитрата.

### Таблица 1

Влияние дифенил-(бис-(бензоилокси))-силана, вольтарена, индометацина и бутадiona на воспаление, вызванные различными флогогенными агентами (при  $P < 0,05$ )

Препарат	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Торможение воспаления (%) вызванное				
			Формалином	Корраге-нином	Серотонином	Гистамином	Декстраном
дифенил-(бис-(бензоилокси))-силан	50	10	40,9	39,1	38,0	37,3	36,2
дифенил-(бис-(бензоил	100	10	47,9	46,3	46,1	45,4	44,1





окси))- силан							
дифенил -(бис- (бензоил окси))- силан	150	10	52,8	51,9	50,3	50,8	49,8
Вольта- ре н	10	10	38,4	40,9	38,2	39,4	38,2
Индо- мет ацин	15	10	36,1	35,3	33,4	35,8	35,6
Бутади- н	100	10	27,3	28,1	25,0	26,9	26,1

Было отмечено, что у животных контрольной группы после введения серебра нитрата количество экссудативной жидкости составило в среднем  $2,3 \pm 0,04$  мл, а у крыс предварительно получавших препарат оно было меньше. Так, при введении препарата в дозу 50 мг/кг количество перитониальной жидкости равнялось в среднем  $1,4 \pm 0,02$  мл, а в дозах 100 и 150 мг/кг  $1,31 \pm 0,03$  мл и  $1,25 \pm 0,04$  мл. Это означает, что препарат уменьшает образование экссудативной жидкости в дозе 50 мг/кг на 39,2 %, а в дозе 100 мг/кг на 43,1% и в дозе 150 мг/кг на 45,7%. Образование перитониальной жидкости угнеталось и под влиянием известных ПВ препаратов. При введении бутадииона количество перитониальной жидкости снижалось по сравнению с контролем на 26,1%, и на фоне индометацина и вольтарена в среднем на 32,2% и 34,8%.(табл.2)

Эти данные свидетельствуют о том, что препарат обладает довольно выраженной антиэкссудативной активностью и в этом отношении примерно в 1,7 раз превосходит бутадиион, в 1,4 и 1,3 раза индометацин и вольтарен.

**Таблица2**



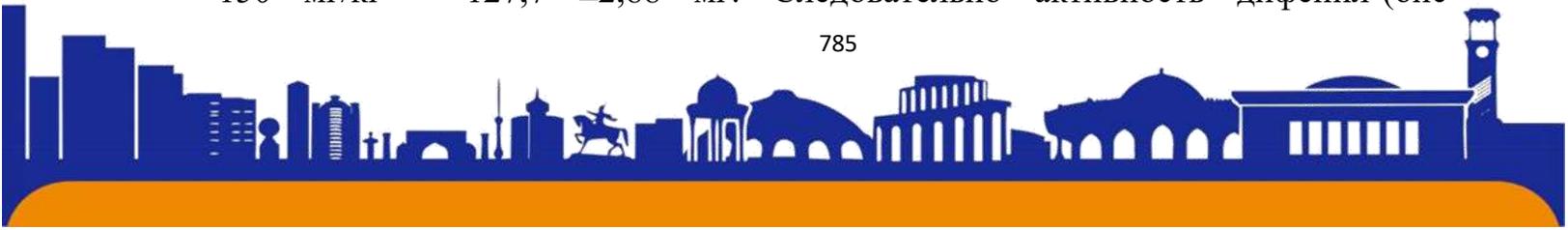


Влияние дифенил-(бис-(бензоилокси))-силана, вольтарена, индометацина и бутадиона на асептический перитонит, вызванный серебра нитратом у крыс (при  $P < 0,05$ )

Препараты	Количества животных	Доза, мг/кг	Количество экссудата в брюшной полости в мл	Противоэкссудативный эффект в %
контроль	10	-	$2,3 \pm 0,04$	0
дифенил-(бис-(бензоилокси))-силан	10	50	$1,4 \pm 0,02$	39,2
дифенил-(бис-(бензоилокси))-силан	10	100	$1,31 \pm 0,03$	43,1
дифенил-(бис-(бензоилокси))-силан	10	150	$1,25 \pm 0,04$	45,7
Вольтарен	10	10	$1,5 \pm 0,04$	34,8
Индометацин	10	15	$1,56 \pm 0,03$	32,2
Бутадион	10	100	$1,7 \pm 0,04$	26,1

В следующей серии опытов изучали способность препарата оказывать тормозящее влияние на образование гранулемы при подкожной имплантации крысам «ватных шариков».

Как видно из представленных в таблице 3 данных на 8 день опыта у контрольных животных масса влажных шариков составляет  $233,9 \pm 4,42$  мг. Этот показатель у подопытных крыс, которым в течении 7 дней перорально вводили препарат был равен в дозе 50 мг/кг –  $179,17 \pm 3,11$  мг, в дозе 100 мг/кг  $139,64 \pm 3,01$  мг и в дозе 150 мг/кг –  $127,7 \pm 2,88$  мг. Следовательно активность дифенил-(бис-





(бензоилокси))-силана составила в дозе 50 мг/кг – 23,4%, а в дозах 100 мг/кг и 150 мг/кг – 40,3% и 45,4% соответственно.

В аналогичных условиях вольтарен, индометацин и бутадион угнетали экссудативную пропитку грануляционной ткани вокруг ватных шариков на 24,9%, 22,4% и 16,5% соответственно. Следовательно, исследуемый препарат обладает более выраженным антиэкссудативным действием, чем вольтарен, индометацин и бутадион.

### Таблица 3

Влияние дифенил-(бис-(бензоилокси))-силана, вольтарена, индометацина и бутадиона на прирост массы влажных и сухих ватных тампонов после 7 дневной подкожной имплантации

Препарат	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Масса грануляционной ткани во влажном виде, мг	Уменьшение массы влажной грануляционной ткани по отношению к контролю в %	P	Масса грануляционной ткани после высушивания	Уменьшение массы сухой грануляционной ткани по отношению к контролю в %	P
контроль	-	10	233,9±4,42	0	-	33,9±3,18	0	-
дифенил-(бис-(бензоил	50	10	179,17±3,11	23,4	<0,05	25,12±2,06	25,9	<0,05





окси)))- силан								
дифенил -(бис- (бензоил окси)))- силан	10 0	10	139,64±3, 01	40,3	<0, 05	19,63±2,0 1	42,1	<0, 05
дифенил -(бис- (бензоил окси)))- силан	15 0	10	127,7±2,8 8	45,4	<0, 05	17,83±1,6 5	47,4	<0, 05
Вольта- ре н	10	10	175,66±3, 09	24,9	<0, 05	25,15±2,6 8	25,8	<0, 05
Индо- мет ацин	15	10	181,5±3,1 8	22,4	<0, 05	26,01±2,7 4	23,2	<0, 05
Бу- тадио н	10 0	10	195,3±3,9 1	16,5	<0, 05	28,0±2,91	17,4	<0, 05

Препарат оказывал отчетливое тормозящее влияние на развитие гранулем по Selye. Этот эффект препарата в дозах 50, 100 и 150 мг/кг выражался уменьшением массы влажного (на 60,1%, 50,3%, 47,5%) и высушенного на (48,1%, 40,8%, 39,0%) грануляционного мешка. (табл.4)

Эффективность вольтарена, индометацина и бутадiona была несколько ниже. При этом вольтарен уменьшал массу влажного грануляционного мешка 61,4% и сухого на 53,5%, а индометацин и бутадion соответственно на 64,8% и 56,4%, на 74,3% и 65,4%.

**Таблица 4**





Влияние дифенил-(бис-(бензоилокси))-силана, вольтарена, индометацина и бутадиона на массу гранулемного мешка при экссудативном воспалении по Selye ( $P < 0,05$ )

Препарат	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Масса влажного мешка		Масса сухого мешка	
			г	%	г	%
контроль	-	10	3,142±0,11	100	2,12±0,09	150
дифенил-(бис-(бензоилокси))-силан	50	10	1,911±0,08	60,8	1,02±0,04	48,1
дифенил-(бис-(бензоилокси))-силан	100	10	1,580±0,06	50,3	0,865±0,04	40,8
дифенил-(бис-(бензоилокси))-силан	150	10	1,486±0,05	47,3	0,827±0,03	39,0
Вольтарен	10	10	1,929±0,08	61,4	1,134±0,07	53,5
Индометацин	15	10	2,036±0,08	64,8	1,196±0,06	56,4
Бутадион	100	10	2,334±0,09	74,3	1,386±0,07	65,4

Изучаемый препарат одновременно уменьшает интенсивность развития экссудативных явлений. Об этом свидетельствует уменьшение объема экссудата в гранулемном мешке. Если объем экссудата в гранулемном мешке у животных контрольной группы составлял в среднем  $6,3 \pm 0,3$  мл, то у подопытных животных которым вводили препарат, количество экссудата в гранулемном мешке равнялось  $4,4 \pm 0,15$  мл,  $3,9 \pm 0,1$  мл и  $3,1 \pm 0,12$  мл соответственно введенным дозам. При этом эффективность вольтарена, индометацина и бутадиона было несколько ниже. При этом вольтарен уменьшал объем экссудата в гранулемном





мешке  $4,4 \pm 0,21$  мл, индометацин и бутадион  $4,6 \pm 0,22$  и  $4,9 \pm 0,24$  мл соответственно.

Таким образом, проведенные исследования убедительно показали что исследуемый препарат проявляет выраженный ПВ эффект, который выражался достоверным уменьшением массы гранулемного мешка (влажного и сухого), количества экссудата в нем. По этим показателям он превосходит вольтарен, индометацин и бутадион.

Таким образом, анализ полученных данных позволяет заключить, что новое производное бензойной кислоты дифенил-(бис-(бензоилокси))-силан является малотоксичным и высокоактивным ПВ средством, обладающим большой широтой терапевтического действия и в этом отношении он значительно превосходит вольтарен, индометацин и бутадион. В качестве потенциального противовоспалительного препарата изучаемый препарат представляет практический интерес.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Махсумов Ш.М., Зайцева О.А. К механизму действия и некоторым токсикологическим характеристикам препарата 3,4-бис-(2,4-динитробензоилоксиметил)-пиразола // Электронный инновационный вестник. - 2018.- № 1. – С. 14–15.
2. Махсумов Ш.М., Зайцева О.А., Мамаджанова М.А. Механизм противовоспалительного действия некоторых производных пиразола // Электронный инновационный вестник. - 2018.- № 1. – С. 12–13.
3. Wang D.W., Yin Y.M., Yao Y.M. Vagal modulation of the inflammatory response in sepsis // Int Rev Immunol. - 2018. - № 35(5). P. 415–433.
4. Zila I., Mokra D., Kopincova J., Kolomaznik M., Javorka M., Calkovska A. Vagal-immune interactions involved in cholinergic antiinflammatory pathway // Physiol Res. – 2017. № 66. P. 139–145.

