

**НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ ДИФЕНИЛ-
СИЛАНА НА РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ АСЕПТИЧЕСКИХ
АРТРИТОВ.**

**Ш.М.Махсумов¹, О.А.Зайцева¹, Д.Д.Ачилов¹, Н.А.Адилова¹,
Ф.К.Абдураимова², Н.Х.Абдурасулова².**

Ташкентская медицинская академия кафедры фармакологии¹

Студенты Ташкентской медицинской академии²

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))-силана 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 бутадион.

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

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 11.79/2023

SJIF 2024 = 5.444

Том 2, Выпуск 5, 31 Май

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 бутадион (100 мг/кг). ПВ действие препарата изучалось на широко известных моделях артритов, вызываемых формалином, каррагенином, серотонином, гистамином и декстраном. Флогогенные агенты вводились в количестве 0,1 мл в тыльную поверхность апоневроза голеностопного 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 флогогенных 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 флогогенного 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,

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 11.79/2023

SJIF 2024 = 5.444

Том 2, Выпуск 5, 31 Май

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 бутадиона на воспаление, вызванные различными флогогенными агентами (при $P < 0,05$)

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 11.79/2023

SJIF 2024 = 5.444

Том 2, Выпуск 5, 31 Май

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-(бензоилокси))-силан	100	10	47,9	46,3	46,1	45,4	44,1
дифенил-(бис-(бензоилокси))-силан	150	10	52,8	51,9	50,3	50,8	49,8
Вольтарен	10	10	38,4	40,9	38,2	39,4	38,2
Индометацин	15	10	36,1	35,3	33,4	35,8	35,6
Бутадион	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 ровнялось 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

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 11.79/2023

SJIF 2024 = 5.444

Том 2, Выпуск 5, 31 Май

бутадиона 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 бутадион, 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 ±0,04	0
дифенил-(бис-(бензоилокси))-силан	10	50	1,4 ±0,02	39,2
дифенил-(бис-(бензоилокси))-силан	10	100	1,31 ±0,03	43,1
дифенил-(бис-(бензоилокси))-силан	10	150	1,25 ±0,04	45,7
Вольтарен	10	10	1,5 ±0,04	34,8
Индометацин	10	15	1,56 ±0,03	32,2
Бутадион	10	100	1,7 ±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 ±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 ± 3,11 мг, в дозе 100 мг/кг

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 11.79/2023

SJIF 2024 = 5.444

Том 2, Выпуск 5, 31 Май

139,64 ± 3,01 мг и в дозе 150 мг/кг – 127,7 ± 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-(бензоилокси))-силан	50	10	179,17±3,11	23,4	<0,05	25,12±2,06	25,9	<0,05
дифенил-(бис-(бензоил	100	10	139,64±3,01	40,3	<0,05	19,63±2,01	42,1	<0,05

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 11.79/2023

SJIF 2024 = 5.444

Том 2, Выпуск 5, 31 Май

окси))-силан								
дифенил-(бис-(бензоилокси))-силан	150	10	127,7±2,88	45,4	<0,05	17,83±1,65	47,4	<0,05
Вольтарен	10	10	175,66±3,09	24,9	<0,05	25,15±2,68	25,8	<0,05
Индометацин	15	10	181,5±3,18	22,4	<0,05	26,01±2,74	23,2	<0,05
Бутадион	100	10	195,3±3,91	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 бутадиона была несколько ниже. При этом вольтарен уменьшал массу влажного грануляционного мешка 61,4% и сухого на 53,5%, а индометацин и бутадион 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

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 11.79/2023

SJIF 2024 = 5.444

Том 2, Выпуск 5, 31 Май

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

Исследуемый 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.

**ДИФЕНИЛ-СИЛАН- БЕНЗОЙ КИСЛОТАСИННИНГ ЯНГИ
УНУМИНИНГ ЯЛИГЛАНИШГА ҚАРШИ ХУСУСИЯТЛАРИНИ
ЎРГАНИШ**

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 11.79/2023

SJIF 2024 = 5.444

Том 2, Выпуск 5, 31 Май

Ташкентская медицинская академия

Ш.М.Махсумов, О.А.Зайцева, Д.Д.Ачилов, Н.Х.Абдурасулова,
Г.И.Вахобжонова

Мазкур ишда бензой кислотасининг янги унуми бўлган дифенил- (бис-(бензоилокси)) – силаннинг ялиғланишнинг экссудатив ва пролифератив фазасига таъсири ўрганилди. Хайвонларда олиб борилган тажрибалар шуни кўрсатадики, ўрганилаётган препарат ялиғланишнинг экссудатив ва пролифератив фазаларига таъсир қилиб, уларни пасайтиради. Бу жихатдан амалиётда қўлланилаётган воситалар вольтарен, индометацин ва бутадиондан кучли экан.

Дифенил- (бис-(бензоилокси)) – силаннинг таъсир механизми унинг ялиғланиш медиаторларига бўлган антагонизми билан боғлиқ.

Дифенил- (бис-(бензоилокси)) – силан янги ялиғланишга қарши восита сифатида амалий ахамиятга эгадир.

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., Javorcka M., Calkovska A. Vagal-immune interactions involved in cholinergic antiinflammatory pathway // Physiol Res. – 2017. № 66. P. 139–145.