

7. Flavonoids and tannins: Plant-based antioxidants with vitamin character / A. Hassing, W.X. Liang, R. Schwabl, K. Stampfli // *Med. Hypothese*. – 2001 – Vol. 52, № 5. – P. 479–481.

8. Kozyra S.A. Phytochemical investigation of genus *Geum* L. plants of Ukrainian flora / S.A. Kozyra // *Актуальні проблеми ботаніки та екології: матеріали докл. міжнар. конф. молодих учених, 21–25 верес. 2010 р. – Ялта, 2010.* – С. 451–452.

9. Kozyra S.A. Study of phenolic connections in plants of *Geum* L. sort / S.A. Kozyra, M.A. Kulagina, A.G. Serbin // VII міжнародний симпозиум по фенольным соединениям: фундаментальные и прикладные аспекты: материалы симп., г. Москва, 19–23 окт. 2009 г. – М., 2009. – С. 297–298.

Резюме

Козира С.А., Кулагіна М.А., Радько О.В. Визначення оптимальних умов екстракції поліфенольних сполук з трави *Geum urbanum* L.

Вивчено вплив основних факторів та визначено оптимальний режим екстракції поліфенольних сполук з трави *Geum urbanum* L. Розроблена технологія одержання суми поліфенольних сполук з сировини *G. urbanum* L.

Ключові слова: трава *Geum urbanum* L., сухий екстракт, технологія.

Резюме

Козыра С.А., Кулагина М.А., Радько Е.В. Определение оптимальных условий экстракции полифенольных соединений из травы *Geum urbanum* L.

Изучено влияние основных факторов и определен оптимальный режим экстракции полифенольных соединений из травы *Geum urbanum* L. Разработана технология получения суммы полифенольных соединений из сырья *G. urbanum* L.

Ключевые слова: трава *Geum urbanum* L., сухой экстракт, технология.

Summary

Kozyra S.A., Kulagina M.A., Radko E.V. Optimization of the extraction process of polyphenol compounds from row material (herba) *Geum urbanum* L.

It is studied the influence of the main factors and it is determined the optimal mode for extraction of polyphenol compounds from row material (herba) *Geum urbanum* L. It is developed the technology for obtaining of polyphenol compounds sum from row material (herba) *G. urbanum* L.

Key words: herba *Geum urbanum* L., dry extract, technology.

Рецензент: д.фарм.н., проф. В.І. Чуєшов

УДК 615.212.276

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ 3-МЕТИЛ-7-АЦЕТИЛМЕТИЛКСАНТИНИЛ-8-N'-ГИДРОКСИЭТИЛПИПЕРАЗИНА

Б.А. Самура, Л.В. Григорьева, И.Б. Самура

Национальный фармацевтический университет (Харьков)
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина
Запорожский государственный медицинский университет

Введение

Воспаление – одна из наиболее универсальных защитных реакций организма, возникающая в ответ на воздействие различных повреждающих факторов и направленная на устранение последствий такого нежелательного воздействия. В то же время развитие воспалительного процесса нередко сопровождается значительными нарушениями самочувствия, требующими адекватной медикаментозной коррекции [3]. Классические признаки воспаления (боль, покраснение, гипертермия, припухлость, нарушение функции) известны с древнейших времен. Регуляция воспалительного процесса, являющегося ведущим патогенетическим звеном в развитии заболеваний различного генеза, продолжает привлекать внимание исследователей и клиницистов [5].

В начале 90-х годов XX века были обнаружены две изоформы фермента циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-1 в норме присутствует практически во всех тканях и ЦОГ-2 вырабатывается в основном под влиянием интерлейкина 1α [9]. В сравнительных контролируемых исследованиях селективные ЦОГ-2 ингибиторы реже вызывали побочные реакции со стороны ЖКТ. Уменьшение побочных реакций при использовании ЦОГ-2 ингибиторов может сопровождаться снижением эффективности лечения. Вероятно, у части больных сохранение активности ЦОГ-1 способствует поддержанию клинической симптоматики. Появление селективных ЦОГ-2 ингибиторов позволило существенно снизить риск поражения ЖКТ при проведении противовоспалительной терапии, в то же время умень-

Актуальні проблеми екологічної та клінічної біохімії

шение побочных реакций при использовании ЦОГ-2 может сопровождаться снижением эффективности лечения [8, 9, 11].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) таят угрозу развития язвенного поражения, вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, селективные блокаторы ЦОГ-2 несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [12, 13, 14].

В связи с побочными эффектами нестероидных противовоспалительных средств, ограничивающих их применение у большой группы пациентов, ведется поиск новых фармакологических веществ, обладающих противовоспалительными свойствами [10].

Среди органических веществ перспективной является группа метилксантинов, которые играют важную роль в организме. Противовоспалительный эффект метилксантинов реализуется посредством модулирования синтеза ряда цитокинов: ингибированием экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), а также усилением экспрессии генов, ответственных за синтез противовоспалительных цитокинов интерлейкина-10 (IL-10) [15].

С помощью компьютерного прогноза можно увеличить вероятность получения целевых структур, обладающих заданной биологической активностью. Результаты компьютерного прогноза вероятных видов фармакологической активности впервые синтезированных аммониевых солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния, выполненной по программе PASS, свидетельствуют о наличии противовоспалительных и анальгетических свойств, что послужило основанием для изучения острой токсичности, противовоспалительной и анальгетической активностей.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Статья выполнена в соответствии с основными планами научно-исследовательских работ (НИР) Национального фармацевтического университета, Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина и Запорожского государственного медицинского университета и является фрагментом НИР по проблеме «Получение, физико-химические свойства, биологическое действие и изучение влияния ксенобиотиков на метаболические процессы» (№ госрегистрации 0105U002815, шифр ИН 15.00.02.01).

Целью настоящего исследования явилось изучение острой токсичности, противовоспалительной и анальгетической активностей аммониевых солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния.

Материалы и методы исследований

Острую токсичность 13 соединений в ряду производных аммониевых солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния изучали на интактных белых нелинейных мышах массой 19-23 грамма. ЛД₅₀ высчитывали по методу Кербера [1, 6]. Изучение анальгетической активности проведено на белых крысах линии Вистар массой 180 $\pm$ 5,2 грамма по общепринятой методике [4]. Синдром боли воспроизводили внутрибрюшинным введением 0,75% раствора уксусной кислоты в дозе - 0,1 мл на 10 г массы тела животного. За животными наблюдали в течение 20 минут и подсчитывали за этот промежуток времени количество «корчей», которые сопровождалось вытягиванием задних конечностей и выгибанием спины. Анальгетическую активность оценивали по способности вещества уменьшать количество «корчей» в опытной группе животных, сравнивая с контрольной, и выражали в %, согласно формуле:

$$AA = \frac{C_k - C_o}{C_o} * 100\%, \text{ где } AA - \text{анальгетическая активность в \%}; C_k - \text{среднее количество «корчей» в контрольной группе}; C_o - \text{среднее количество «корчей» в опытной группе.}$$

Исследуемые вещества в виде тонкодисперсной водяной суспензии, стабилизированной твином-80 объемом 1 мл вводили однократно внутрибрюшинно в дозе, равной 0,02 ЛД₅₀. Контрольной группе животных аналогичным путем в соответствующем объеме жидкости вводили изотонический раствор натрия хлорида и твин-80.

Антиэкссудативное действие исследовали на модели острого воспалительного отека на белых крысах линии Вистар массой 185 $\pm$ 4,3 грамма. Воспаление вызывали субплантарным введением в одну из лапок крыс 0,1мл 1% раствора каррагинина [6]. Исследуемые вещества (синтезированные на кафедре биохимии и лабораторной диагностики Запорожского государственного университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Романенко Н.И.) вводили в желудок однократно в виде тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80 объемом 1 мл в дозе,

равной 0,02 ЛД₅₀ за 30 мин. до моделирования воспаления. Препарат сравнения - диклофенак вводили в дозе ЕД₅₀=8 мг/кг. Контрольная группа животных получала раствор натрия хлорида и твин-80 в соответствующих дозах. Эффект каждого соединения исследовали на 7 животных. Антиэкссудативную активность соединений оценивали по способности задерживать развитие отека лапки у крыс к моменту максимального увеличения его у животных контрольной группы (через 4 часа после введения каррагенина).

Противоотечный эффект исследуемой субстанции рассчитывали в процентах по отношению к контролю по формуле:

$$AA = \frac{C_k - C_o}{C_o} * 100\%$$

, где А - антиэкссудативная активность %; М_{нл} - масса отекающей лапки в опыте; М_{зл} - масса здоровой лапки в опыте; М_{нл} - масса отекающей лапки в контроле; М_{зл} - масса здоровой лапки в контроле.

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях, согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [1]. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения «Windows-2003» [2, 6].

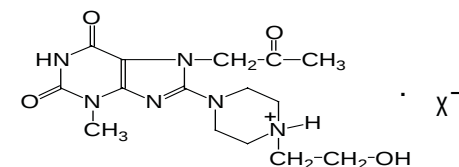
Полученные результаты и их обсуждение

Анализ представленных данных (табл. 1) показывает, что острая токсичность аммониевых солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния находится в пределах от 630 мг/кг до 1990 мг/кг. Наиболее токсичной (ЛД₅₀ = 630 мг/кг) была никотинатовая соль 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния (соед. 10). Замена никотинатовой соли (соед. 10), на сукцинатовую (соед. 2), оротатовую (соед. 11), оксалатовую (соед. 1), цитратовую (соед. 3) и аспаратовую (соед. 8), глутаматовую (соед. 9), бензоатовую (соед. 13), аминокетаровую (соед. 4), салицилатовую (соед. 12), 2-аминопропионатовую (соед. 13), 4-аминобутановую (соед. 7), 3-аминопропионатовую (соед. 6) в молекуле 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния приводит к уменьшению острой токсичности впервые синтезированных органических соединений. В соответствии с классификацией К.К. Сидорова [7] среди исследованных

13 соединений, в ряду 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния, 3 соединения можно отнести к малотоксичным органическим веществам IV класса токсичности и 10 соединений – к V классу практически нетоксичных веществ.

Таблица 1

Химическое строение и острая токсичность аммониевых солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния



Соединение №	Шифр	Х	ЛД ₅₀ (М ± m), мг/кг
1	γ-8023	оксалат	1075,0±99,3
2	γ-8024	сукцинат	840,0±79,5
3	γ-8025	цитрат	1220,0±72,8
4	γ-8026	аминоацетат	1520,0±73,9
5	γ-8027	2-аминопропионат	1670,0±39,7
6	γ-8028	3-аминопропионат	1990,0±36,8
7	γ-8029	4-аминобутаноат	1870,0±38,6
8	γ-8030	аспарат	1320,0±74,3
9	γ-8031	глутамат	1370,0±39,7
10	γ-8032	никотинат	630,0±38,3
11	γ-8033	оротат	870,0±39,7
12	γ-8050	салицилат	1590,0±36,8
13	γ-8051	бензоат	1410,0±36,6

Результаты изучения анальгетической активности аммониевых солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния (соед. 1-13) представлены в табл. 2. Установлено, что среди исследованных веществ выраженную анальгетическую активность проявила салицилатовая соль 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния (соед. 12), которая в дозе 31,8 мг/кг вызывала достоверное уменьшение количества «уксусных корчей» на 46,9% (p<0,05). Замена салицилатовой соли (соед. 12) на аспаратовую (соед. 8), никотинатовую (соед. 10), 4-аминобутановую

(соед. 7), на сукцинатовую (соед. 2), глутаматовую (соед. 9), бензоатовую (соед. 13), 3-аминопропионовую (соед. 6), оротовую (соед. 11), оксалатовую (соед. 1), цитратовую (соед. 3) и 2-аминопропионовую (соед. 5), аминоксататовую (соед. 4) в молекуле 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния приводит к достоверному уменьшению анальгетической активности в диапазоне от 46,9% ($p < 0,01$) до 26,1% ($p < 0,05$).

Таблица 2

**Анальгетическая и антиэкссудативная активность
аммониевых солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-
гидроксиэтилпиперазиния (n=7)**

Соединение №	Доза, мг/кг	Анальгетическая активность		Антиэкссудативная активность	
		количество «корчей»	% к контролю	объем лапки через 4 часа, мл	% к контролю
1	21,5	29,7±1,14*	30,8	1,82±0,08*	21,2
2	16,8	27,3±1,17*	36,4	1,47±0,12*	36,4
3	22,4	30,1±1,39*	29,8	1,56±0,07*	32,2
4	30,4	35,6±1,26*	17,0	1,93±0,05*	16,5
5	33,4	31,7±1,42	26,1	1,74±0,09*	24,7
6	39,8	28,1±1,31*	34,5	1,43±0,04*	38,1
7	37,4	27,2±1,23*	36,6	1,35±0,08*	41,6
8	26,4	26,5±1,35*	38,2	1,88±0,05*	18,6
9	27,4	27,4±1,32*	36,1	1,92±0,07*	16,9
10	12,6	26,8±1,22*	37,5	1,39±0,05*	39,2
11	17,4	29,3±1,27	31,7	1,26±0,04*	41,0
12	31,8	22,8±1,14	46,9	1,18±0,09*	48,9
13	28,2	27,6±1,23*	35,7	1,42±0,07*	38,5
Диклофенак	8,0	25,7±1,11*	40,1	1,25±0,08	35,9
Контроль	–	42,9±1,26	–	2,31±0,05	–

Примечание: «*» - при $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Среди всех исследованных 13 веществ наименее выраженный анальгетический эффект наблюдали после введения аминоксататовой соли 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния (соед. 4). Проявление острой болевой реакции у крыс на химический раздражитель достоверно ослабевало на 17% после введения соединения 4 в дозе 30,4 мг/кг.

Сопоставление данных изучения анальгетической активности аммониевых солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния и препарата сравнения показало, что анальгетическая активность соединения 12 превосходит анальгетический эффект диклофенака-натрия на 6,8%.

Анализ результатов изучения антиэкссудативной активности (табл. 2) свидетельствует, что исследованные аммониевые соли 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния (соед. 1-13) оказывают умеренное антиэкссудативное действие. Среди изученных веществ наиболее выраженный противовоспалительный эффект проявила салициловая соль 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния (соед. 12), которая в дозе 31,8 мг/кг через 4 часа после введения, вызвала уменьшение отека лапки у крыс на 48,9% ($p < 0,01$). Замена аммониевой соли салицилат 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния (соед. 12) на 4-аминобутаноатовую (соед. 7), оротовую (соед. 11), никотинатовую (соед. 10), бензоатовую (соед. 13), 3-аминопропионовую (соед. 6), сукцинатовую (соед. 2), цитратовую (соед. 3), оксалатовую (соед. 1) приводит к уменьшению противовоспалительного действия.

Менее выраженное антиэкссудативное действие проявила аминоксататовая соль 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния (соед. 4), которая в дозе 30,4 мг/кг угнетала развитие каррагенинового отека лапки у крыс на 16,5%.

Можно допустить, что противовоспалительный эффект аммониевых солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния реализуется за счет ингибирования экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов [9, 13].

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о выраженной анальгетической и антиэкссудативной активности соединения 12, что позволяет его рекомендовать для дальнейшего изучения специфической активности и безопасности.

Выводы

1. На экспериментальных моделях «уксусных корчей» и каррагенинового отека выявлено соединение 12 – аммониевая соль салицилат 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния, выраженная анальгетическая и антиэкссудативная активность которого на уровне препарата сравнения диклофенака-натрия, что представляет его перспективным для изучения его специфической активности и безопасности.

2. Установлено, что аммониевые соли 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания новых нестероидных противовоспалительных средств.

Литература

1. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів: метод. рек. / В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, Ю.М. Максимов, І.М. Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів / Под. ред. О.В. Стефанов. – Київ: МОЗ України, Державний фармакологічний центр, 2001. – С. 74-97.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – [изд. 15-е, перераб., испр. и доп.]. – М.: Новая Волна, 2009. – 1206 с.
4. Мохорт М.А. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні анальгетики / М.А. Мохорт, Л.В. Яковлева, О.М. Шаповал // Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. – Київ, 2001. – С. 307-320.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях / Е.Л. Насонов // РМЖ. – 2001. – № 9. – С. 7-8.
6. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.
7. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых пром. хим. в-в. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47-60.
8. Сороцкая В.Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В.Н. Сороцкая, А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 4. – С. 34-37.
9. Botting R.M. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. / R.M. Botting // J. Physiol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 57, Suppl. 5. – P. 113-124.
10. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study / G. Singh, J. Fort, J. Goldstein [et. al.] // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119. – P. 255-266.
11. Hinz B. More pronounced inhibition of cyclooxygenase 2, increase in blood pressure, and reduction of heart rate by treatment with diclofenac compared with celecoxib and rofecoxib. / B. Hinz, H. Dormann, K. Brune // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54 (1). – P. 282-291.
12. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor / J.L. Goldstein, F.E. Silverstein, N.M. Agrawal [et. al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 1681-1690.
13. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after

acute myocardial infarction / G. Gislason, S. Jacobsen, J. Rasmussen [et. al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 25. – P. 2906-2913.

14. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a report of four / L.J. Crofford, J.C. Oates, W.J. Mc Cune [et. al.] // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 1891-1896.

15. Zacher J. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. / J. Zacher, D. Feldman, R. Gerli [et. al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2003. – Vol. 19 (8). – P. 725-736.

Резюме

Самура Б.А., Григорьева Л.В., Самура И.Б. Исследование зависимости острой токсичности, анальгетической и антиэкссудативной активности от химической структуры аммониевых солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния.

Изучено влияние аммониевых солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния на чувствительность висцеральных ноцицепторов. Выявлено соединение 12, обладающее выраженной анальгетической и антиэкссудативной активностью, сопоставимое с действием диклофенака натрия. Аммониевые соли 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния являются перспективной группой соединений для дальнейшего проведения синтеза и поиска новых фармакологических веществ с анальгетической и антиэкссудативной свойствами НПВС.

Ключевые слова: аммониевые соли 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиэтилпиперазиния, острая токсичность, анальгетическая и антиэкссудативная активность.

Резюме

Самура Б.А., Григорьева Л.В., Самура И.Б. Дослідження залежності гострої токсичності, анальгетичної і антиексудативної активності від хімічної структури амонієвих солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидрокси-етилпиперазинію.

Вивчено вплив амонієвих солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиетилпиперазинію на чутливість вісцеральних ноцицепторів. Виявлена сполука 12, яка володіє вираженою анальгетичною і антиексудативною активністю зіставима з дією диклофенаку-натрію. Амонієві солі 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиетилпиперазинію є перспективною групою сполук для подальшого проведення синтезу і пошуку нових фармакологічних речовин з анальгетичними і антиексудативними властивостями НПЗС.

Ключові слова: амонієві солі 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-N'-гидроксиетилпиперазинію, гостра токсичність, анальгетична і антиексудативна активність.

Summary

Samura B.A., Grigorieva L.V., Samura I.B. Research on dependence of acute toxicity, analgesic and anti-exudative activity on the chemical structure of ammonium salts of 3-methyl-7-acetilmethylksantiniil-8-N'-hydroxyethylpiperazine.

The influence of ammonium salts of 3-methyl-7-acetilmethylksantiniil-8-N'-hydroxyethylpiperazine on the sensitivity of visceral nociceptors. Identified compound 12, which has a pronounced analgesic, anti-exudative activity comparable with the effect of diclofenac sodium. Ammonium salts of 3-methyl-7-acetilmethylksantiniil-8-N'-hydroxyethylpiperazine are a promising group of compounds for further carrying out the synthesis and search for new pharmacological agents with analgesic, anti-exudative properties of NSAIDs.

Key words: ammonium salts of 3-methyl-7-acetilmethylksantiniil-8-N'-hydroxyethylpiperazine, acute toxicity, analgesic and anti-exudative activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.В. Кіреєв