

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, Эссенциале форте N, силибор, антиоксидантное действие, гепатопротекторное действие, тетрациклин.

**HEPARPROTECTOR EFFECT OF ESSENTIALE AFTER EXPERIMANAL LIVER LESION OF RATS WITH TETRACYCLINE**

A.D. Gordienko, doctor of pharmaceutical science, professor

A.D. Zaporozhets, Master's degree student of FVM

Kharkiv state zooveterinary academy, Kharkiv

Summary. The results of heparprotector effect of Essentiale forte N on comparison to siliborum after medical liver lesion of rats with tetracycline are defined.

It is experimentally proved that the use of tetracycline for animals leads to the activation of POL, as a result, labilization of cell membranes is observed and marker enzymes are released. When the cytotoxic action of preparation is formed, lesion of synthetical function of organ can be observed. The increase of activity of marker enzymes of cytolysis ALT and AST in blood serum of rats of control pathology group was discovered. Moreover the increase of cholesterol content in 1.5 times, urine in 1.6 times, the increase of activity of LF in 1.5 times in relation to intact control were observed. It confirmed the abnormality of function of detoxication of liver and the occurrence of endogenous intoxication. Animals of control pathology group had abnormalities of oxygen resuming process in liver, that was indicated with the increase of TBA-R in 2.2 times and with the decrease of catalase activity in 1.26 times and the content of RG in 1.2 times. Therefore, the results of the research prove that the preparation co-trimoksazol causes heparotoxic action.

Infiltration of Essentiale forte N with tetracycline limited considerably its heparotoxic features and decreased the rate of functional and biochemical abnormalities of liver in rats.

Under the influence of Essentiale forte N cytolytic processes and features of endogenous intoxication were decreased, synthetical and detoxication functions of liver were resumed, oxidizing and antioxidizing balances were saved.

The dynamics of biochemical indicators on comparison to the use of siliborum corresponded the dynamics that had been observed in the group of animals, that had obtained Essentiale forte N. Regarding the influence on metabolic, cytolytic processes, expression of antioxidizing action, the effectiveness of Essentiale forte N was similar to the effectiveness of siliborum.

The analysis of obtained data allows to assume that the mechanism of heparprotector action of Essentiale forte N correlates with reparation of cell membranes of liver due to desaturated phospholipids that are included to the preparation. Siliborum as a polyphenolic preparation inhibits activated processes of POL in liver cells due to intoxication of some xenobiotics, including tetracycline.

Key words: medical liver lesion, Essentiale forte N, siliborum, antioxidizing effect, heparprotector effect, tetracycline.

УДК 615.212.276

**ИЗУЧЕНИЕ АНТИНОЦИПЕПТИВНОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЕЙ ПРОИЗВОДНЫХ 7-(2-ГИДРОКСИ-3-*п*-ЭТОКСИФЕНОКСИ-)ПРОПИЛ 8-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНОВ**

Корниенко В.И., д.биол.н., доцент, [kafedra.farmakologii@yandex.ru](mailto:kafedra.farmakologii@yandex.ru)

Пономаренко Н.Г., аспирант,

Ладогубец Е.В., к.биол.н., доцент,

Гаркуша И.В., к.вет.н., ассистент,

Дученко Е.А., ассистент,

Пономаренко О.В., к.вет.н., старший викладач

*Харьковская государственная зооветеринарная академия, г. Харьков*

**Аннотация.** На экспериментальных моделях исследования антино-цицептивной и противовоспалительной активностей проведено изучение впервые синтезированных производных 7-(2-гидрокси-3-*п*-этоксифеноксид)-пропил-8-аминозамещенных 3-метилксантина. Выраженную антиноцицеп-тивную и противовоспалительную активностипроявило соединение 5 – 7-(2-гидрокси-3-*п*-этоксифеноксид)пропил-8-диетиламинотеофиллин, которое вызвало уменьшение развития экспериментальных корчей на 43,3 % и угне-тение каррагенинового отека лапки у крыс на 44,1%.

**Ключевые слова:** 7-(2-гидрокси-3-л-этоксифенокси)пропил-8-замещенных теофиллина, антиноцицептивная и противовоспалительная активности

**Актуальность проблемы.** В организме человека и животных физиологическая боль выполняет сигнальную функцию, предупреждает об опасности и защищает его от чрезмерных повреждений. Восприятие, проведение и анализ болевых сигналов в организме обеспечивают нервные структуры ноцицептивной системы, входящие в состав соматосенсорного анализатора.

Болевые синдромы, возникающие вследствие активации ноцицептивных рецепторов при травме, воспалении, ишемии, растяжении тканей, относят к соматогенным болевым синдромам.

Под влиянием повреждающих факторов возникает дефицит тормозных реакций, приводящий к развитию в первичном ноцицептивном реле гипер-активных нейронов, которые нарушают их нормальную работу и вовлекают их в патологические реакции [15].

Анальгетическая активность ненаркотических анальгетиков проявляється при определенных видах болевых ощущений: главным образом при невралгических, мышечных, суставных, при головной и зубной боли [2].

Наиболее частым осложнением при применении противовоспалительных и ненаркотических анальгетических средств является раздражение слизистой оболочки желудка (вследствие подавления синтеза цитопротекторных простагландинов ПГЕ<sub>2</sub>, развитие эрозий, иногда с кровотечением. Неселективные НПВП могут вызвать развитие язвенного поражения [5-7, 14] вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, а селективные блокаторы ЦОГ-2 несут угрозу развития тромботических осложнений, инфаркта миокарда [4, 8-10, 16, 17, 20].

Умеренное противовоспалительное действие оказывают производные 3-метилксантинов, которые уменьшают выход медиаторов воспаления из тучных клеток, подавляет образование свободных кислородных радикалов [13]. В связи с этим при поиске новых анальгетических и противовоспалительных веществ наше внимание привлекли производные 8-амино-7-(2-гидрокси-3-л-этоксифенокси-)пропил ксантинов [11, 12]

**Задание исследования.** Заданием исследования было изучение зависимости антиноцицептивной и противовоспалительной активностей от химической структуры среди впервые синтезированных 7-(2-гидрокси-3-л-этоксифенокси-)пропил 8-аминозамещенных 3-метилксантинов.

**Материал и методы исследования.** Объектом исследования были 11 соединений в ряду 7-(2-гидрокси-3-л-этоксифенокси)пропил-8-аминозамещенных 3-метилксантинов, синтез которых осуществлен на кафедре биологической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Романенко Н.И.

Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Данные вещества являются белыми кристаллическими порошками, без запаха, с горьким вкусом, не растворимые в воде, легко растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, практически не растворимые в эфире, этаноле, хлороформе [18, 19].

Антиноцицептивную активность 7-(2-гидрокси-3-л-этоксифенокси)пропил-8-аминозамещенных-3-метилксантинов (соед. 1-11) исследовали на модели "уксусных корчей" в опытах на беспородных крысах массой 175-195 г. Корчи вызвали внутрибрюшинным введением 0,75 % водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Подсчет числа корчей проводили спустя 20 минут после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты в течение 30 минут. Изучаемые вещества вводили внутрижелудочно в дозе 0,05 ЛД<sub>50</sub>, с помощью металлического зонда за 30 минут до введения уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у животных по сравнению с контрольной группой служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия (ЕД<sub>50</sub>=8 мг/кг). Антиноцицептивную активность выражали в процентах снижения числа уксусных корчей у опытных крыс по сравнению с контрольными. Антиноцицептивную активность рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ Антиноцицептивная активность} = \frac{Y_k - Y_o}{Y_k} \cdot 100, \text{ где}$$

Y<sub>k</sub> и Y<sub>o</sub> соответственно количество корчей в контроле и в опыте [3, 6].

В опытах на крысах линии Wistar массой 180-200 г на модели экс-периментального воспалительного отека, вызванного субплантарным введением 1% раствора каррагинина, изучена противовоспалительная активность исследуемых веществ, которые вводили внутрибрюшинно в дозах 0,05 ЛД<sub>50</sub> в виде тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80 объемом 0,5 мл. Контрольной группе животных аналогичным путем в соответствующем объеме вводили изотонический раствор и твин-80 [1].

Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1% водной суспензии каррагинена. С помощью онкометра измеряли объем лапки у крыс до начала опыта и ежечасно на протяжении 4 часов. Противовоспалительную активность определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных крыс в сравнении с контрольными и выражали в процентах к контролю. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия в дозе 8 мг/кг. Степень угнетения отека вычисляли по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{Y_k - Y_o}{Y_k} \cdot 100$$

, где

Ук и Уо, соответственно, объем лапки в контроле и в опыте [3.6].

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с положениями об использовании животных в биомедицинских исследованиях (Страсбург, 1986 г.) и «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Киев, 2001), согласованы с требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей». Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета анализа программы статистической обработки результатов версии Microsoft Office Excel 2003. Результаты представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки среднего значения. Достоверность отличий между экспериментальными группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Уитни-Манна компьютерной программы «Statistica® for Windows 7.0». (Statsoft Inc. №AXXR712D833214 Fan5), для всех видов анализа статистически значимыми считали отличия при уровне значимости  $p < 0,05$  [1].

**Результаты исследования.** Большинство веществ в ряду 7-(2-гидрокси-3-п-этоксифенокси)пропил-8-замещенных 3-метилксантинов проявили уменьшение болевой реакции висцеральных ноцицепторов на раздражающее действие уксусной кислоты (табл. 1). Наибольший антиноцицептивный эффект проявило 7-(2-гидрокси-3-п-этоксифенокси)пропил-8-диэтил-амино-3-метилксантин (соед. № 5), которое в дозе 19,6 мг/кг вызывало достоверное уменьшение количества уксусных корчей на 43,3% ( $p < 0,05$ ). Замена в 8-положении молекулы 7-(2-гидрокси-3-п-этоксифенокси-)пропил-8-аминозамещенных 3-метилксантина диэтиламинового фрагмента (соед. 5) на аминовый (соед. 10), *n*-пропиламиновый (соед. 4), диметиламиновый (соед. 7), *m*-толиламиновый (соед. 11), этиламиновый (соед. 6), *n*-бутиламиновый (соед. 3) и *p*-метилбензиламиновый (соед. 9) радикалы приводит к снижению антиноцицептивной активности с 43,3 до 19,3 %.

Таблица 1

**Анальгетическая и противовоспалительная активность 7-(2-гидрокси-3-п-этоксифенокси)пропил-8-аминозамещенных 3-метилксантинов (n=7)**

Соединение №	R	Доза мг/кг	Анальгетическая активность		Противовоспалительная активность	
			количество корчей	в % контролю	объем лапки через 4 часа, мл	% угнетения отека лапки
1	(4-фенилпиперазин-1-ил)	15,2	30,2±0,62*	10,4	2,14±0,11*	7,3
2	(3-имидазолил-1-пропиламино	20,4	31,5±0,84	6,5	2,26±0,09	4,3
3	<i>n</i> -бутиламино	14,5	26,7±0,72	20,8	1,76±0,12*	25,4
4	<i>n</i> -пропиламино	17,3	21,6±0,87*	35,9	1,57±0,07*	33,5
5	диэтиламино	19,6	19,1±1,12*	43,3	1,32±0,05*	44,1
6	этиламино	23,9	25,6±0,84*	24,1	1,87±0,13*	20,8
7	диметиламино	21,7	23,4±1,17*	30,6	1,48±0,11*	37,3
8	<i>n</i> -гексиламино	12,1	29,6±0,72	12,2	2,05±0,14	13,1
9	<i>p</i> -метилбензиламино	15,6	27,2±0,63	19,3	1,70±0,12*	27,9
10	амино	27,5	19,8±0,54*	41,3	1,39±0,09*	40,1
11	<i>m</i> -толиламино	26,4	24,3±1,07*	27,9	1,51±0,08*	36,1
Диклофенак натрия		8,0	17,8±1,21*	47,2	1,21±0,14	48,7
Контроль		-	33,7±0,35	100	2,36±0,11	100

Примечание : \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

Сопоставление результатов изучения антиноцицептивной активности 7-(2-гидрокси-3-*п*-этоксифеноксипропил-8-диэтиламино-3-метилксантин) с препаратом сравнения свидетельствует о том, что антиноцицептивную активность соединения 5 можно сравнить с анальгетическим эффектом диклофенака натрия.

Результаты изучения противовоспалительной активности производных 8-аминозамещенных-7-(2-гидрокси-3-*п*-этоксифеноксипропил-3-метилксантинов (табл.1) свидетельствуют, что наиболее выраженный противовоспалительный эффект проявило соединение № 5 – 7-(2-гидрокси-3-*п*-этоксифеноксипропил-8-диэтиламино-3-метилксантин, которое в дозе 19,6 мг/кг через 4 часа после введения вызывало уменьшение экспериментального отека лапки у крыс на 44,1 %. Замена в 8-положении молекулы 7-(2-гидрокси-3-*п*-этоксифеноксипропил-8-аминозамещенных-3-метилксантина диэтиламинового радикала (соед. 5) на аминовый (соед. 10), диметиламиновый (соед. 7), *м*-толиламиновый (соед. 11), *н*-пропиламиновый (соед. 4), *п*-метилбензиламиновый (соед. 9), *н*-бутиламиновый (соед. 3), и этил-аминовый (соед. 6) радикалы приводит к снижению противовоспалительной активности с 44,1 до 20,6 %.

Менее выраженное противовоспалительное действие оказывают вещества, содержащие в 8-м положении молекулы 8-амино-7-(2-гидрокси-3-*п*-метоксифеноксипропил-3-метилксантина гексиламиновый заместитель (соед. 8), которое угнетало развитие каррагенинового отека лапки у крыс на 13,1%

Соединения 1 и 2 проявили тенденцию к угнетению развития отека лапки у крыс в пределах от 4,3% до 7,3%. Антиэкссудативная активность препарата сравнения диклофенака натрия в дозе 8 мг/кг составила 48,7%.

Можно допустить, что противовоспалительный эффект впервые синтезированных производных 7-(2-гидрокси-3-*п*-этоксифеноксипропил-8-аминозамещенных-3-метилксантинов реализуется за счет снижения выброса медиаторов воспаления из тучных клеток и ингибирования экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов [8].

Таким образом, среди изученных производных 8-аминозамещенных-7-(2-гидрокси-3-*п*-этоксифеноксипропил-ксантина, противовоспалительная активность соединения 5 уступает препарату сравнения диклофенака натрия на 4,6 %.

#### **Выводы**

1. Соединение 5 – 7-(2-гидрокси-3-*п*-этоксифеноксипропил-8-диэтиламино-3-метилксантин обладает выраженной антиноцицептивной и противовоспалительной активностями, которые сопоставимы с эффектами диклофенака натрия.

2. Производные 7-(2-гидрокси-3-*п*-метоксифеноксипропил-8-аминозамещенных-3-метилксантина являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания эффективных и менее токсичных нестероидных противовоспалительных и анальгетических средств.

#### **Литература**

1. Лапач С.Н. Статистика в науке и бизнесе. Комплекс прикладных программ на CD для Microsoft Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев.: МОРИОН, 2002. – 639 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО Изд-во Новая волна, 2008. – 1206 с.
3. Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.М. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні анальгетики // Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. – Київ, 2001. – 307. – 320 с.
4. Насонов Е.Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека / Е.Л. Насонов, Е.С. Цветкова, Н.Л. Тов // Терапевт. Архив. - 1998. – № 5. – С. 8-14.
5. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л. Насонов // Российский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 206-212.
6. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М., 2000. – С. 352.
7. 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.
8. Anderson G.D., Hauser S.D., Bremer M.E., et al. Selective inhibition of cyclo-oxygenase-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and IL-6 in rat adjuvant arthritis / G.D. Anderson, S.D. Hauser,

- M.E. Bremer [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – № 97. – P. 2672-2679.
9. Crofford L.J. 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. Cune [et al.] // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 1891-1896.
  10. Kato M, Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes / M. Kato, S. Nishida, H. Kitasato // J. Pharm. Pharmacol., 2001.– № 53 (12). – P. 1679–1685.
  11. Kornienko V.I. The dependence of antihypoxic activity on chemical structure in series of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinil)-8-hihtrazine ammonium salts / V.I. Kornienko, B.A. Samura, N.I. Romanenko // Med. J. Curierul medical. –2013.–Vol.56, N 2. - P. 78-81.
  12. Kornienko V.I. Conformity research of antiexudative activity of the chemical structure among 7-benzoyl-8-substituted theophyllines / V. Kornienko, E. Tarasyavichyus, B. Samura, N. Romanenko // Medicinos - 2013. - V.19, N 2. - P.137-140
  13. Masferrer J.L. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice / J.L. Masferrer, B.S. Zweifel, K. Seibert.[et al.] // J. Clin. Invest. - 2007. – Vol. 86 – P. 1375-1379.
  14. Gislason G. 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.
  15. Goldstein J.L. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor / F.E. Silverstein, N.M. Agrawal // Am J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 1681-1690.
  16. 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. – № 54 (1) – P. 282–291.
  17. Penning T.D. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of SC-58636 (celecoxib) / T.D. Penning, J.J. Talley, S.R. Bertenshaw [et al.] // J. Med. Chem. – 1997. - Vol. 40. – P. 1347-1365.
  18. Romanenko N.I. Synthesis and biological activity of annelated xanthine derivatives/ N.I. Romanenko, T.N. Rak, M.V. Nazarenko, O.A. Pakhomova, A.Yu. Cherchesova, V.I. Kornienko // Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds Nov. 2013. Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan. - P. 268.
  19. Romanenko N.I. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7-  $\beta$ -hydroxy (oxo)alkyl (aryl)- xanthenes/ N.I. Romanenko, V.I. Kornienko, O.A. Pakhomova, T.N. Rak, M.V. Nazarenko, B.A. Samura // Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds Nov. - 2013. - Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan. - P. 269.
  20. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a report of four / L.J. Crofford, J.C. Oates, Mc W.J. Cune et al. // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 1891-1896.

ВИВЧЕННЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТЕЙ ПОХІДНИХ 7-(2-ГІДРОКСИ-3-*p*-ЕТОКСИФЕНОКСИ-) ПРОПІЛ-8-АМІНОЗАМІЩЕНИХ-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ

V.I. Корнієнко, М.Г. Пономаренко, О.В. Ладогубець, І.В. Гаркуша,  
К.А. Дученко, О.В. Пономаренко

Харьковская государственная зооветеринарная академия, г. Харьков

Анотація. На експериментальних моделях дослідження антиноцицептивної та протизапальної активностей проведено вивчення вперше синтезованих похідних 7-(2-гідрокси-3-п-етоксифенокси)-пропіл-8-амінозаміщених 3-метилксантину. Виразу антиноцицептивну і протизапальну активності виявила сполука 5 – 7-(2-гідрокси-3-п-етоксифенокси)пропіл-8-диетиламіно-3-метилксантин, котре викликало зменшення розвитку експериментальних судом на 43,3 % і пригнічення карагенінового набряку лапки щурів на 44,1 %.

Ключові слова: 7-(2-гідрокси-3-п-етоксифенокси)пропіл-8-замещені метилксантину, антиноцицептивна і протизапальна активності.

STUDY OF ANTINOCICEPTIVE AND ANTI-INFLAMMATORYACTIVITY OF 7-(2-HYDROXY-3-*p*-ETOXYPHENOXY)PROPYL 8-AMINOSUBSTITUTED 3-METHYL-XANTINEDERIVATIVES

V.I. Kornienko, N.H. Ponomarenko, E.V. Ladogubets, I.V. Garkusha, E.A. Duchenko, O.V. Ponomarenko  
Kharkiv State Academy of Animal Health, Kharkiv

Summary. The article presents the study of the first synthesized 7-(2-hydroxy-3-*p*-ethoxyphenoxy)propyl-8-aminosubstituted 3-methylxanthinederivatives. It was shown that the majority of

substances in the 7-(2-hydroxy-3-*p*-ethoxyphenoxy)propyl-8-substituted 3-methylxanthines series approved a decrease in the pain reaction of visceral nociceptors to the acetic acid irritating action. The greatest antinociceptive effect was shown by 7-(2-hydroxy-3-*p*-ethoxyphenoxy)propyl-8-diethylamino-3-methylxanthine (comp. 5), which at a dose of 19.6 mg/kg caused a significant decrease in the amount of acetic cramps by 43.3 % ( $p < 0.05$ ); that is comparable to the sodium diclofenac's analgesic activity. The replacement in the 8<sup>th</sup> position of the 7-(2-hydroxy-3-*p*-ethoxyphenoxy)propyl-8-aminosubstituted 3-methylxanthine molecule diethylamino fragment (comp. 5) with the amino (comp. 10), *n*-propylamino (comp. 4), dimethylamino (comp. 7), *m*-tolylamino (comp. 11), butylamino (comp. 6), *n*-butylamino (comp. 3) and *p*-methylbenzylamino (comp. 9) radicals leads to the decrease in antinociceptive activity from 43.3 to 19.3%. The results of the study of the anti-inflammatory activity of 8-aminosubstituted-7-(2-hydroxy-3-*p*-ethoxyphenoxy)propyl-3-methylxanthines (Table 1) indicate that the most pronounced anti-inflammatory effect was shown by compound 5 - 7-(2-hydroxy-3-*p*-ethoxyphenoxy)propyl-8-diethylamino-3-methylxanthine, which at a dose of 19.6 mg/kg in 4 hours after administration caused a decrease in the experimental foot edema in rats by 44.1 %. The replacement in the 8<sup>th</sup> position of the 7-(2-hydroxy-3-*p*-ethoxyphenoxy)-propyl-8-aminosubstituted 3-methyl-xanthine molecule of diethylamino radical (comp. 5) by amino (comp. 10), dimethylamino (comp. 7), *m*-tolylamino (comp. 11), *n*-propylamino (comp. 4), *p*-methylbenzylamino (comp. 9), *n*-butylamine (comp. 3), and ethylamino (comp. 6), radicals leads to the decrease in anti-inflammatory activity from 44.1 to 20.6 %. Thus, the 7-(2-hydroxy-3-*p*-methoxyphenoxy)propyl-8-amino-substituted-3-methylxanthine derivatives are a promising group of organic substances for further targeted synthesis and pharmacological screening in order to create effective and less toxic non-steroidal anti-inflammatory and analgesic agents

Key words: 7-(2-hydroxy-3-*p*-ethoxyphenoxy)propyl-8-aminosubstituted 3-methylxanthine derivatives, antinociceptive and anti-inflammatory activity.