

УДК: 615.31'792'292-38:615.272.4.014.425
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.3.113576

Є. С. Пругло

Антиоксидантна активність солей 2-(5-R-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)оцтових кислот

Запорізький державний медичний університет, Україна

Антиоксиданти – це хімічні речовини, котрі запобігають окисненню інших хімічних речовин. Вони захищають ключові компоненти клітин, нейтралізуючи шкідливу дію вільних радикалів, які є природними побічними продуктами метаболізму клітин. Окислювальний стрес викликає серйозне пошкодження клітин, що призводить до різних захворювань людини, як-от хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, атеросклероз, рак, артрит, нейродегенеративні розлади тощо. Дефіцит антиоксидантів у їжі також призводить до окислювального стресу, який вказує на нестачу антиоксидантних речовин, що споживаються людиною. Отже, пошук речовин, які могли б підвищити стійкість організму людини до дій активних форм кисню чи нітрогену та перешкоджати процесам окислювального стресу, є важливим завданням медицини та фармації.

Мета роботи – вивчити антиоксидантну активність (АОА) солей 2-(5-R-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)оцтових кислот при неферментативній ініціації ВРО й встановити закономірності щодо хімічної будови та біологічної дії досліджуваних речовин.

Матеріали та методи. У серії скринінгових досліджень використовувались оригінальні сполуки похідні 1,2,4-тріазолу. Антиоксидантну активність сполук у досліді *in vitro* визначали згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України з використанням методу неферментативного ініціювання ПОЛ.

Результати. Високою АОА володіла диметиламонієва сіль 2-(4-аміно-5-(2-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)оцтової кислоти (**3c**), яка знижувала вміст ТБК–АП на 54,95 % ($p < 0,001$). Найвиразнішою АОА володіли похідні 4-аміно-1,2,4-тріазолу, що містять за C_5 атомом карбону 2-бромфенільний замісник. Так, метиламонієва сіль **3b** знижувала вміст ТБК–АП на 80,31 % ($p < 0,001$), що перевищує за цією здатністю референт-препарат аскорбінову кислоту на 45,05 % та прототип тіотриазолін – на 36,64 %. Розглядаючи дані експериментальних досліджень, встановили: найактивніші серед досліджуваних речовин – вихідна 2-(4-аміно-5-(2-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)оцтова кислота (**1b**), яка знижувала рівень ТБК–АП на 91,95 % ($p < 0,001$), та її магнієва сіль (**3a**), що пригнічувала утворення цього кінцевого продукту ПОЛ на 94,13 % ($p < 0,001$). Проаналізувавши дані експериментальних досліджень, встановили деякі закономірності щодо хімічної будови та АОА досліджуваних речовин. Заміна катіона морфолінію в молекулі морфоліній 2-(4-аміно-5-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтію)оцтової кислоти (**2d**) на піперидиній (**2c**) супроводжується зростанням АОА з 18,18 % до 74,95 %. Заміна ж катіона піперидинію в молекулі піперидиній 2-(4-аміно-5-(2-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)оцтової кислоти на катіон морфоліній супроводжується вираженою появою АОА, що становить 90,27 % (сполука **3f**).

Висновки. Серед 12 досліджуваних сполук виявлено 8, котрі різною мірою вираженості були здатні пригнічувати генерацію вільних радикалів і володіли вираженою АОА. Встановлено, що введення до молекули 2-(4-аміно-5-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтію)оцтової кислоти за C_2 атомом карбону фенільного ядра атома бром супроводжується посиленням АОА речовин, що досліджували.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, антиоксидантна дія, аскорбінова кислота, ТБК–АП (активні продукти, що реагують із тіобарбітуровою кислотою).

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 311–315

Антиоксидантная активность солей 2-(5-R-4-амино-1,2,4-триазол-3-илтию)уксусной кислоты

Е. С. Пругло

Антиоксиданты — это химические вещества, которые предотвращают окисление других химических веществ. Они защищают ключевые компоненты клеток, нейтрализуя вредное воздействие свободных радикалов, которые являются естественными побочными продуктами метаболизма клеток. Окислительный стресс приводит к серьезному повреждению клеток, ведет к различным заболеваниям человека, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, атеросклероз, рак, артрит, нейродегенеративные расстройства и тому подобные. Дефицит антиоксидантов в пище также приводит к окислительному стрессу, который указывает на нехватку антиоксидантных веществ, потребляемых человеком. Поэтому поиск веществ, которые могли бы повысить устойчивость организма человека к активным формам кислорода или азота и препятствовать процессам окислительного стресса, является важной задачей медицины и фармации.

Цель работы – изучение антиоксидантной активности (АОА) солей 2-(5-R-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-илтию)уксусных кислот при неферментативном иницировании СРО и установление закономерностей относительно химического строения и биологического действия исследуемых веществ.

Материалы и методы. В серии скрининговых исследований использовались оригинальные соединения – производные 1,2,4-триазола. Антиоксидантную активность соединений в опытах *in vitro* определяли согласно методическим рекомендациям ГФЦ МЗ Украины с использованием метода неферментативного иницирования ПОЛ.

Результаты. Высокой АОА обладала диметиламониевая соль 2-(4-амино-5-(2-бромфенил)-1,2,4-триазол-3-илтию)уксусной кислоты (**3c**), которая снижала содержание ТБК–АП на 54,95 % ($p < 0,001$). Выраженной АОА обладали производные 4-амино-1,2,4-триазола, содержащие по C_5 атому углерода 2-бромфенильный заместитель. Так, метиламониевая соль **3b** снижала содержание ТБК–АП на 80,31 % ($p < 0,001$), что превышает по этой способности референт-препарат аскорбиновую кислоту на 45,05 % и прототип тіотриазолін – на 36,64 %. Рассматривая данные экспериментальных исследований, установили, что наиболее активные среди исследуемых веществ – исходная 2-(4-амино-5-(2-бромфенил)-1,2,4-триазол-3-илтию)уксусная кислота

(1b), которая снижала уровень ТБК–АП на 91,95 % ($p < 0,001$), и ее магниевая соль (3a), которая угнетала образование этого конечного продукта ПОЛ на 94,13 % ($p < 0,001$). Проанализировав данные экспериментальных исследований, установили некоторые закономерности относительно химического строения и АОА исследуемых веществ. Замена катиона морфолина в молекуле морфолиний 2-(4-амино-5-фенил-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты (2d) на пиперидиний (2c) сопровождается ростом АОА с 18,18 % до 74,95 %. Замена же катиона пиперидиния в молекуле пиперидиний 2-(4-амино-5(2-бромфенил)-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты на катион морфолина сопровождается выраженным появлением АОА, которая составляет 90,27 % (соединение 3f).

Выводы. Среди 12 исследуемых соединений выявлено 8, которые в разной степени выраженности способны подавлять генерацию свободных радикалов и владеют выраженной АОА. Установлено, что введение в молекулы 2-(4-амино-5-фенил-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты по C_2 атому углерода фенильного ядра атома брома сопровождается усилением АОА исследуемых веществ.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, антиоксидантное действие, аскорбиновая кислота, ТБК–АП (активные продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой).

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 311–315

Antioxidant activity of salts of 2-(5-R-4-amino-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid

Ye. S. Pruglo

Antioxidants are chemical structures that prevent the oxidation of other chemicals. They protect key cell components by neutralizing the harmful effect of free radicals which are natural products of cell metabolism. Oxidative stress leads to serious cell damage which results in various human diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, atherosclerosis, cancer, arthritis, neurodegenerative disorders etc. The deficiency of antioxidants in food also leads to oxidative stress, which indicates a lack of antioxidant substances consumed by humans. Therefore, the search of substances that could not only prevent but also increase the resistance of the human body to active forms of oxygen or nitrogen and interfere with the processes of oxidative stress is an important task of medicine and pharmacy.

The purpose of this work was to study the antioxidant activity (AOA) of salts of 2-(5-R-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids with non-enzymatic initiation of free radical oxidation and to establish laws concerning chemical structure and biological effects of the studied substances.

Materials and methods. Original derivatives of 1,2,4-triazole were used in the series of screening studies. The antioxidant activity of the compounds *in vitro* was determined according to the methodical recommendations of the State Pharmacological Center MoH Ukraine using the method of non-enzymatic initiation of lipid peroxide oxidation.

Results. Dimethylammonium salt of 2-(4-amino-5-(2-bromophenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid (3c) possessed with a high AOA which reduced the content of TBK-AP by 54.95 % ($P < 0.001$). Derivatives of 4-amino-1,2,4-triazole had the most distinct AOA containing C_5 carbon atoms 2-bromophenyl substituent. Thus, methylammonium salt 3b reduced the TBK-AP content by 80.31 ($P < 0.001$) which exceeds the reference ascorbic acid by 45.05 % and the prototype thiotriazoline by 36.64 %. Considering the data of experimental studies it was found that the most active substances among the studied substances were the initial 2-(4-amino-5-(2-bromophenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid (1b) which reduced TBK-AP level at 91.95 % ($P < 0.001$) and its magnesium salt (3a) which suppressed the formation of this final product of LPO at 94.13 % ($P < 0.001$). Some regularities of the chemical structure and AOA of the investigated substances were established after analyzing the data of experimental studies. Replacement of the morpholine cation in the morpholine molecule of 2-(4-amino-5-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid (2d) on piperidine (2c) is accompanied by the appearance of AOA from 18.18 % to 74.95 %. Replacement of the same piperidine cation on the morpholine cation in the piperidine molecule of 2-(4-amino-5-(2-bromophenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid is accompanied by the expressive appearance of AOA, which is 90.27 % (3f).

Conclusions. 8 compounds among the 12 which were studied were able to suppress the generation of free radicals in varying degrees of severity and possessed a distinct AOA. It was established that the introduction in the molecule of 2-(4-amino-5-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid by C_2 carbon atom of the phenyl nucleus of bromine atom was accompanied by an increase in the AOA of the studied substances.

Key words: 1,2,4-triazole, antioxidant effect, ascorbic acid, thiobarbituric acid reactive substances (TBARs).

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (3), 311–315

Антиоксиданти – хімічні речовини, котрі запобігають окисненню інших хімічних речовин. Вони захищають ключові компоненти клітин, нейтралізуючи шкідливу дію вільних радикалів, які є природними побічними продуктами метаболізму клітин [5,11].

Вільні радикали утворюються, коли кисень метаболізується або вивільняється в організмі з хімічних речовин, які володіють неспареним електроном у зовнішній (валентній) оболонці молекули. Це причина того, чому вільні радикали володіють високою реакційною здатністю і можуть вступати в реакцію з білками, ліпідами, вуглеводами та ДНК. Ці вільні радикали атакують найближчі стійкі молекули, крадучи відсутній електрон. Коли молекули втрачають електрон, вони стають вільними радикалами

самі по собі, починаючи ланцюгову реакцію в живій клітині [9].

Вільні радикали можуть містити або кисень, що одержаний з активних форм кисню (АФК), або нітроген, що отриманий з активних форм нітрогену (АФН). Найпоширенішими є такі активні форми кисню як діоксид-радикал-аніон ($O_2^{\cdot-}$), гідроксильний радикал (HO^{\cdot}), протонований аніон-радикал кисню (HO_2^{\cdot}), пероксильний радикал (ROO^{\cdot}), алкоксильний радикал (RO^{\cdot}) та кисень молекули перекису водню H_2O_2 . Оксиданти нітрогену зустрічаються здебільшого у вигляді оксиду нітрогену ($^{\cdot}NO$), пероксинітриту ($O=N-O^{\cdot}$), діоксиду нітрогену ($^{\cdot}NO_2$) та діазотриоксиду (N_2O_3) [6,7].

У нормальній клітині є відповідний до окиснювача

антиоксидантний баланс. Але цей баланс може бути зміщений, коли кількість АФК чи АФН збільшується або коли рівень антиоксидантів зменшуються. Цей етап називається окислювальним стресом. Він призводить до пошкодження біополімерів, у тому числі нуклеїнових кислот, білків, поліненасичених жирних кислот і вуглеводів.

Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) – це окиснення поліненасичених ліпідів, які містять АФК та іони перехідних металів. Цей молекулярний механізм пошкодження клітин призводить до утворення широкого діапазону цитотоксичних продуктів, більшість з яких – альдегіди, такі як малоновий діальдегід і 4-гідроксинафенал.

Окислювальний стрес викликає серйозне пошкодження клітин, що призводить до різних захворювань людини [10], як-от хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, атеросклероз, рак, артрит, нейродегенеративні розлади тощо. Дефіцит антиоксидантів у їжі також викликає окислювальний стрес, який вказує на брак антиоксидантних речовин, що споживає людина [8,12]. Тому пошук речовин, які могли б підвищити стійкість організму людини до АФК чи АФН і перешкоджати процесам окислювального стресу, є важливим завданням медицини та фармації.

Мета роботи

Вивчення антиоксидантної активності (АОА) солей 2-(5-R-4-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот при неферментативній ініціації ВРО та встановлення закономірностей щодо хімічної будови та біологічної дії досліджуваних речовин.

Матеріали і методи дослідження

У серії скринінгових досліджень використовували оригінальні сполуки – похідні 1,2,4-тріазолу (табл. 1). АОА сполук у досліді *in vitro* визначали згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України з використанням методу неферментативного ініціювання ПОЛ [3].

Як модель системи окислення для визначення загальної АОА нових похідних 1,2,4-тріазолу використовувалась суспензія ліпопротеїнів жовтка яєць, ініціювання ПОЛ в якій здійснювали за допомогою іонів двовалентного заліза [1]. Випробовувані речовини додавали до суспензії в концентрації 10⁻³ моль/л.

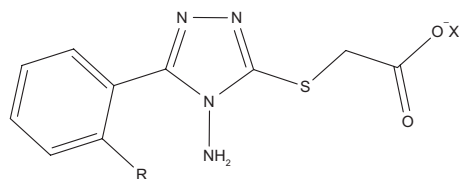
Інтенсивність протікання процесів ПОЛ у модельній системі оцінювали за концентрацією активних продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК–АП). Вміст ТБК–АП визначали після їхнього екстрагування бутанолом і вимірювали оптичну густина бутанольного екстракту проти бутанолу (λ = 232 нм), а АОА (%) визначали за формулою:

$$АОА = \frac{E_k - E_d}{E_k} \times 100 \%,$$

де E_к – оптична густина в контрольній пробі;

E_д – оптична густина в дослідній пробі.

Таблиця 1. Структура похідних 2-(5-R-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот та їхніх солей



№ з/п	Сполука	R	X ⁺
1	1a	-H	H ⁺
2	2a	-H	NH ₄ ⁺
3	2b	-H	H ₂ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -OH
4	2c	-H	H ₂ N ⁺ (piperidine ring)
5	2d	-H	H ₂ N ⁺ (morpholine ring)
6	1b	-Br	H ⁺
7	3a	-Br	½ Mg ²⁺
8	3b	-Br	H ₃ N ⁺ -CH ₃
9	3c	-Br	H ₂ N ⁺ -(CH ₃) ₂
10	3d	-Br	HN ⁺ -(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH
11	3e	-Br	H ₂ N ⁺ (piperidine ring)
12	3f	-Br	H ₂ N ⁺ (morpholine ring)

Таблиця 2. Антиоксидантна активність солей 2-(5-R-4-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот *in vitro* при неферментативній ініціації ВРО

№ з/п	Сполука/Серія	Оптична густина (λ = 232 нм) M ± m (n = 7)	АОА, %
1	Контроль	0,746 ± 0,013	0
2	Аскорбінова кислота	0,483 ± 0,021*	35,26
3	2a	0,561 ± 0,010*	24,82
4	2b	0,762 ± 0,008	-2,17
5	2c	0,187 ± 0,012*	74,95
6	3b	0,147 ± 0,012*	80,31
7	3d	0,792 ± 0,002	-6,15
8	Контроль	0,799 ± 0,026	0
9	Тіотриазолін	0,450 ± 0,031*	43,67
10	1a	0,787 ± 0,026	1,49
11	1b	0,064 ± 0,001*	91,95
12	2d	0,654 ± 0,010*	18,18
13	3a	0,047 ± 0,001*	94,13
14	3c	0,360 ± 0,012*	54,95
15	3e	0,648 ± 0,010*	18,88
16	3f	0,078 ± 0,002*	90,27

*: статистична значущість відмінностей результатів досліджень до контролю.

Одержані дані статистично опрацювали за допомогою стандартного пакета програм Microsoft Office 2007 і Statistica® for Windows 6.0. Вірогідність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$ [2,4].

Результати та їх обговорення

Отримані в експерименті результати визначення АОА похідних 1,2,4-тріазолу в модельних дослідях в умовах Fe^{2+} -індукованого ПОЛ представлені в таблиці 2, з якої видно: з 12 досліджуваних сполук 8 різною мірою вираженості здатні пригнічувати генерацію вільних радикалів.

Помірною антиоксидантною активністю серед досліджуваних солей 5-R-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтїоцтових кислот володіли солі **2a**, **2d** і **3e**, що знижували рівень ТБК–АП на 18,18–24,82 % ($p < 0,001$).

Високою АОА володіла диметиламонієва сіль 2-(4-аміно-5-(2-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)оцтової кислоти (**3c**), яка знижувала вміст ТБК–АП на 54,95 % ($p < 0,001$).

Найвираженішою АОА володіли похідні 4-аміно-1,2,4-тріазолу, що містять за C_5 атомом карбону 2-бромфенільний замісник. Так, метиламонієва сіль **3b** знижувала вміст ТБК–АП на 80,31% ($p < 0,001$), що перевищує за цією здатністю референс-препарат аскорбінову кислоту на 45,05 % та прототип тіотриазолін – на 36,64 %.

Серед похідних 4-аміно-1,2,4-тріазолу, що містять за C_5 атомом карбону фенільний замісник, була сполука **2c**, що володіла АОА на 74,95 %.

Порівнюючи морфолінієву сіль 2-(4-аміно-5-(2-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)оцтової кислоти (**3f**) і 2-(5-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)оцтової кислоти (тіотриазолін) слід відзначити, що вперше синтезована сіль перевищує за здатністю знижувати рівень ТБК–АП більш ніж удвічі відомий препарат тіотриазолін.

Розглядаючи дані експериментальних досліджень, встановили: найактивнішими серед досліджуваних речо-

вин виявились вихідна 2-(4-аміно-5-(2-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)оцтова кислота (**1b**), яка знижувала рівень ТБК–АП на 91,95 % ($p < 0,001$), і її магнієва сіль (**3a**), що пригнічувала утворення цього кінцевого продукту ПОЛ на 94,13 % ($p < 0,001$).

Проаналізувавши дані експериментальних досліджень, встановили деякі закономірності щодо хімічної будови та АОА речовин, що досліджували.

Так, встановлено: порівняно з контрольною серією досліджень майже не володіла АОА вихідна 2-(4-аміно-5-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)оцтова кислота (**1a**), тоді як введення до цієї молекули за C_2 атомом карбону фенільного ядра атома бромову супроводжується вираженою появою АОА (сполука **1b**).

Втрата АОА супроводжувалась при введенні катіона диметилетаноламонію до вказаної вище кислоти (сполука **3d**).

Заміна катіона морфолінію в молекулі морфоліній 2-(4-аміно-5-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)оцтової кислоти (**2d**) на піперидиній (**2c**) супроводжується появою АОА з 18,18 % до 74,95 %. Заміна ж катіона піперидинію в молекулі піперидиній 2-(4-аміно-5-(2-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)оцтової кислоти на катіон морфоліній супроводжується вираженою появою АОА, яка становить 90,27 % (сполука **3f**).

Висновки

1. Серед 12 досліджуваних сполук 8 різною мірою вираженості були здатні пригнічувати генерацію вільних радикалів та володіли виразною АОА.

2. Найвираженішою АОА володіла магнієва сіль 2-(4-аміно-5-(2-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)оцтової кислоти, що пригнічувала утворення кінцевих продуктів ПОЛ – ТБК–АП на 94,13 % ($p < 0,001$).

3. Встановлено, що введення до молекули 2-(4-аміно-5-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)оцтової кислоти за C_2 атомом карбону фенільного ядра атома бромову супроводжується посиленням АОА досліджуваних речовин.

Список літератури

- [1] Оценка антиоксидантной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, М.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин и др. // Лабораторное дело. – 1988. – №5. – С. 59–62.
- [2] Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с внедрением Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2 изд., перераб. и доп. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
- [3] Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініційованні вільно-радикальних процесів у дослідях *in vitro* : методичні рекомендації / Ю.І. Губський, В.В. Дунаєв, І.Ф. Беленічев та ін. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
- [4] Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
- [5] Oxidants and the degenerative diseases of ageing / B.N. Ames, M.K. Shigenega, T.M. Hagen // Proc Natl Acad Sci. – 1993. – Vol. 90. – P. 7915–22.
- [6] Devasagayam T.P.A. Radioprotective and antioxidant action of caffeine : mechanistic considerations / T.P.A. Devasagayam, P.C. Kesavan // Indian J Exp Biol. – 1996. – Vol. 34(4). – P. 291–7.
- [7] Evans P. Free radicals and hearing / P. Evans, B. Halliwall // Ann N Y Acad Sci. – 1999. – Vol. 884. – P. 19–40.
- [8] Parker R.S. Dietary and biochemical aspects of Vitamin E / R.S. Parker // Adv food nutr res. – 1989. – Vol. 33. – P. 157–232.
- [9] Patil S. Free radical scavenging activity of acacia catechu and Rotula aquatica: implications in cancer therapy / S. Patil, C.I. Jolly, S. Narayanan // Indian drugs. – 2003. – Vol. 40. – P. 328–332.
- [10] Peterhans E. Oxidants and antioxidants in viral diseases; disease mechanisms and metabolic regulation / E. Peterhans // J.Nutr. – 1997. – Vol. 127. – P. 962.
- [11] Shenoy R. Anti-inflammatory and free radical scavenging studies of Hyptis suaveolens (labiatae) / R. Shenoy, A. Shirwaikar // Indian drugs. – 2002. – Vol. 39. – P. 574–577.

- [12] Sies H. Withania somnifera, vitamin E and C, [beta]-carotene and other carotenoids as antioxidants / H. Sies, W. Stahl // *Am J Clin Nutr.* – 1995. – Vol. 62. – P. 1315S–1321S.
- References**
- [1] Klebanov, G. I., Babenkova, M. V., Teselkin, Yu. O., et al. (1988) Ocenka antioksidantnoj aktivnosti plazmy krovi s primeneniem zheltocnykh lipoproteidov [Evaluation of antioxidant activity of blood plasma with the use of yolk lipoproteins]. *Laboratornoe delo*, 5, 59–62. [in Russian].
- [2] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001) *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s vnedreniem Excel [Statistical methods in biomedical research with the introduction of Excel]*. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
- [3] Hubsnyi, Yu. I., Dunaiev, V. V., Bielenichev, I. F., et al. (2002) *Metody otsinky antyoksydantnykh vlastyvostei fiziologichno aktyvnykh spoluk pry initsiuivanni vilno-radykalnykh protsesiv u doslidakh in vitro [Methods of evaluation of antioxidant properties of physiologically active compounds in the incitement of free radical processes in in vitro experiments]*. Kyiv: DFTS MOZ Ukrainy. [in Ukrainian].
- [4] Rebrova, O. Yu. (2002) Statisticheskij analiz medicinskih dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: MediaSfera. [in Russian].
- [5] Ames, B. N., Shigenaga, M. K., & Hagen, T. M. (1993) Oxidants and the degenerative diseases of ageing. *Proc Natl Acad Sci*, 90, 7915–22.
- [6] Devasagayam, T. P. A., & Kesavan, P. C. (1996) Radioprotective and antioxidant action of caffeine : mechanistic considerations. *Indj exp boil*, 34(4), 291–297.
- [7] Evans, P., & Halliwall, B. (1999) Free radicals and hearing. *Ann N Y Acad Sci*, 884, 19–40. doi: 10.1111/j.17496632.1999.tb08633.x.
- [8] Parker, R. S. (1989) Dietary and biochemical aspects of Vitamin E. *Adv food nutr res*, 33, 157–232. doi: [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(08\)60128-x](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)60128-x).
- [9] Patil, S., Jolly, C. I., & Narayanan, S. (2003) Free radical scavenging activity of acacia catechu and *Rotula aquatica*: implications in cancer therapy. *Indian drugs*, 40, 328–332.
- [10] Peterhans, E. (1997) Oxidants and antioxidants in viral diseases; disease mechanisms and metabolic regulation. *J. Nutr*, 127, 962.
- [11] Shenoy, R., & Shirwaikar, A. (2002) Anti-inflammatory and free radical scavenging studies of *Hyptis suaveolens* (labiate). *Indian drugs*, 39, 574–577.
- [12] Sies, H., & Stahl, W. (1995) Withania somnifera, vitamin E and C, [beta]-carotene and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr*; 62, 1315S–1321S.

Відомості про автора:

Пругло Є. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Пругло Е. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Pruglo Ye. S., Ph.D., Associate Professor, the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Management and MFE FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: pruglo@i.ua

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 18.08.2017

Після доопрацювання / Revised: 29.08.2017

Прийнято до друку / Accepted: 04.09.2017