

Volkovoy V. A., Sevrukov O. V., Fomina G. P., Karabut L. V., Lukjanova L. V. Вивчення первинної оцінки антиоксидантної активності похідних 5,7-дигідро-1H-піроло [2,3-d] піримідин на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту = Investigation primary assessment antioxidant action derivatives 5,7-dihydro-1H-pyrolo [2,3-d] pyrimidin in model of acute tetrachlormetan hepatitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(7):429-438. ISSN 2391-8306. DOI [10.5281/zenodo.20543](https://doi.org/10.5281/zenodo.20543)  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%287%29%3A429-438>  
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/587930>  
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.20543>  
Formerly *Journal of Health Sciences*. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014  
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.  
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 20.06.2015. Revised 15.07.2015. Accepted: 15.07.2015.

UDC 615.275.4:547.822.7:616.36-002:616.127

УДК 615.275.4:547.822.7:616.36-002:616.127

**ВИВЧЕННЯ ПЕРВИННОЇ ОЦІНКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ  
ПОХІДНИХ 5,7-ДИГІДРО-1H-ПІРОЛО [2,3-d] ПІРИМІДИН НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО  
ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ  
INVESTIGATION PRIMERY ASSESSMENT ANTIOXIDANT ACTION DERIVATIVES  
5,7-DYHYDRO-1H-PYROLO [2,3-D] PYRYMIDIN IN MODEL OF ACUTE  
TETRACHLORMETAN HEPATITIS**

**В. А. Волковой, О. В. Севрюков, Г. П. Фоміна, Л. В. Карабут, Л. В. Лук'янова  
V. A. Volkovoy, O. V. Sevrukov, G. P. Fomina, L. V. Karabut, L. V. Lukjanova**

**Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна  
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine**

**Abstract**

The research results of the antioxidant properties of 15 compounds, derivatives 5,7-dihydro-1H-pyrolo [2,3-d] pyrimidin. It has been determined that 12 of them act as antioxidants on the model of acute hepatitis caused by tetrachlormethane. They have positive effect upon the general condition of the animals (probability of survival), state of antioxidant system (AS) and the process of lipid peroxidation (LPO). The most active are the substances of KMS-190, KMS-191, KMS-211, KMS-214, KMS-217 because they do not just decrease the reactants content of thiobarbituric acid (TBA), and increase the level of reduced glutathione (GSN) regarding to control pathology and substance of comparison – mexidol, but also affect positively on the indexes of liver mass coefficient (LMC).

**Keywords: lipid peroxidation, antioxidant activity, hepatitis, tetrachlormetane, derivatives 5,7-dihydro-1H-pyrido [2,3-d] pyrimidin.**

#### **Реферат**

У роботі наведено результати досліджень антиоксидантних властивостей 15 сполук-похідних 5,7-дігідро-1Н-піроло[2,3-d] піримідин. Встановлено, що на моделі гострого гепатиту, викликаного тетрахлоретаном 12 з них проявляють антиоксидантну активність. Вони характеризуються позитивним впливом на загальний стан тварин (виживаність), стан антиоксидантної системи та процес перекисного окиснення ліпідів. Найактивнішими є речовини під шифром KMS-190, KMS-191, KMS-211, KMS-214, KMS-217, оскільки вони не тільки знижують вміст реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК) і підвищують рівень відновленого глутатіону відносно контрольної патології та препарату порівняння – мексидолу, але і позитивно впливають на показники масового коефіцієнта печінки.

**Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна активність, гепатит, тетрахлорметан, похідні 5,7-дігідро-1Н-піроло[2,3-d] піримідин.**

#### **Реферат**

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ОЦЕНКИ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 5,7-ДИГИДРО-1Н-ПИРОЛО [2,3-d] ПИРИМИДИН НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА. В работе приведены результаты исследований антиоксидантных свойств 15 соединений – производных 5,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин. Установлено, что на модели острого гепатита, вызванного тетрахлорметаном, 12 из них проявляют антиоксидантную активность. Они характеризуются положительным влиянием на общее состояние животных (выживаемость), состояние антиоксидантной системы (АОС) и процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ). Наиболее активными являются вещества под шифрами KMS-190, KMS-191, KMS-211, KMS-214, KMS-217, поскольку они не только снижают содержание реактантов тиобарбитуровой кислоты (ТБК) и повышают уровень восстановленного глутатиона (GSH) относительно контрольной патологии и препарата сравнения – мексидола, но и положительно влияют на показатели массового коэффициента печени (МКП).

**Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность, гепатит, тетрахлорметан, производные 5,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-d] пириимидин.**

## Вступ

Однією з головних причин виникнення патологічних станів в організмі людини є запалення. Фармакологічна корекція запального процесу є найбільш актуальною проблемою сучасної медицини. Протизапальні препарати поряд з антиексудативною активністю повинні проявляти і антиоксидантну [1, 2].

Представляло інтерес вивчити нові речовини (5,7-дігідро-1Н-піроло[2,3-d] піримідин) синтезовані на кафедрі органічної хімії НФаУ на антиоксидантну активність.

**Мета роботи:** дослідження антиоксидантних властивостей похідних 5,7-дігідро-1Н-піроло[2,3-d] піримідин на моделі експериментального токсичного гепатиту, викликаного тетрахлорметаном, який в експериментальній фармакології використовується як класичний мембранотропний токсин, що посилює ПОЛ і впливає на ліпідні мембрани як розчинник [3]. Активується на цитохромі P-450, він утворює радикали  $CCl_3\cdot$  і  $CCl_3O_2\cdot$ , які є ініціаторами реакцій вільнорадикального і перекисного окиснення і мають більш виражену прооксидантну дію, ніж сам тетрахлорметан [4, 5].

## Матеріали і методи

Об'єктом наших досліджень були 15 похідних 5,7-дігідро-1Н-піроло[2,3-d]піримідин (KMS:163, 164, 166, 168, 172, 174, 178, 179, 191, 185, 190, 191, 211, 214, 217). Дослідження проведено на базі ЦНДЛ НФаУ.

Препаратом порівняння був обраний зареєстрований на Україні відомий антиоксидант «Мексидол» виробництва «Фармасофт» (Росія). Похідні 5,7-дігідро-1Н-піроло[2,3-d] піримідин та препарат порівняння досліджували в дозі 100 мг/кг (ЕД<sub>50</sub> мексидолу при внутрішньошлунковому введенні).

Експерименти проведено на 162 статевозрілих мишах різної статі масою 20-25г, яких було поділено на групи по 6 тварин у кожній. Антиоксидантну активність синтезованих 15 сполук під шифром KMS вивчали порівняно з препаратом «Мексидол» [4, 6, 7]. Мишей було отримано з розплідника лабораторних тварин (м. Харків), які проходили карантин протягом 14 днів і акліматизацію в умовах кімнати для проведення досліджень протягом 7 днів. Утримували тварин відповідно діючим правилам щодо пристроїв, обладнання та утримання віваріїв. Миші отримували стандартне харчування відповідно до діючих норм. З тваринами поводитись відповідно до правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03. 1986) [8].

Основними принципами при виборі моделі та методів досліджень були їх відповідність поставленим завданням, відтворюванність, достатня інформативність та

вартість [9].

Антиоксидантні властивості речовин вивчали на моделі гострого гепатиту, викликаного тетрахлоретаном [10], який в експериментальній фармакології використовують як класичний мембранотропний токсин, що посилює перекисне окиснення ліпідів і впливає на ліпідні мембрани як розчинник [11]. Активуючись на цитохромі P-450, він утворює радикали  $CCl_3$  і  $CCl_3O_2$ , які є ініціаторами реакцій вільнорадикального та перекисного окиснення і мають більш виражену прооксидантну дію, ніж сам тетрахлорметан [12].

На протязі 24 годин миші голодували без обмеження приймання води перед моделюванням експериментальної патології. Після голодування їм внутрішньошлунково вводили досліджувані речовини та мексидол, тваринам групи інтактного контролю та контрольної патології-еквівалентну кількість води. Через одну годину тварини дослідних груп і групи контрольної патології одержували внутрішньошлунково 50% масляний розчин чотири хлористого вуглецю з розрахунку 0,04 мл на 10г маси. Групі тварин інтактного контролю розчин тетрахлоретану не вводили. Ще через 2 години мишам знову вводили досліджувані речовини, препарат порівняння та еквівалентну кількість води (групам інтактного контролю та контрольної патології).

Процедуру повторювали протягом 3 днів. На 3 день тварин наркотизували і виводили з експерименту шляхом дислокації шийних хребців. Потім відділяли печінку і зважували її для розрахунку показника гемодинаміки органа – масового коефіцієнта печінки (МКП).

Інтенсифікацію вільнорадикальних процесів у печінці при даній патології оцінювали за кількісним вмістом у гомогенаті органа кінцевого продукту ПОЛ – ТБК-реактанта з використанням загально визнаної методики. Ступінь антиоксидантного захисту функціонально важливих молекул клітин визначали за вмістом відновленого глутатіону (GSN), застосовуючи метод E.L. Beutler et al [13, 14, 15].

По закінченні експериментів проводили статистичну обробку всіх отриманих результатів досліджень. При застосуванні методу математичної статистики було прийнято рівень значущості  $p < 0,05$ . Розрахунок статистичної значущості у випадку номінальних перемінних проводили, використовуючи метод Фішера.

З метою отримання статистичних висновків при порівнюванні статистичних вибірок відносних перемінних, після того як одно факторний дисперсійний аналіз (або критерій Крускала-Уоліса для даних які не підлягають нормальному закону розподілення) виявив відмінності між експериментальними групами, використовували критерії Ньюмана-Кейлса, критерії Стьюдента для множинних порівнянь або критерії Манна-Уїтні.

Для проведення математичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм «Statistica 6.0» [16].

### Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень з вивчення можливої антиоксидантної активності 15 похідних 5,7-дігідро-1Н-піроло[2,3-d]піримідин (KMS: 163, 164, 166, 168, 172, 174, 178, 179, 181, 185, 190, 191, 211, 214, 217) представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

**Вплив похідних 5,7-дігідро-1Н-піроло[2,3-d]піримідин на процеси ПОЛ та стан АОС при токсичному гепатиті у мишей порівняно з мексидолом на 3 день експерименту**

Умови досліджу	Доза мг/кг	$n_1$ $n_2$	Виживаність, %	МКП, %	GSH, ум.од.	ТБК-активні продукти, мкмоль/л
1	2	3	4	5	6	7
Інтактний контроль		6 6	100	4,92±0,66	57,06±3,10	55,21±5,62
Контрольна патологія		6 5	83,33	6,93±0,25*	23,67±1,92*	116,48±4,1*
KMS-163	100	6 6	100	6,91±0,18*	62,34±3,37 <sup>**/#</sup>	98,23±7,72 <sup>**/#/#</sup>
KMS-164	100	6 5	83,33	6,92±0,11*	58,82±3,22 <sup>#</sup>	92,72±2,2 <sup>**/#/#</sup>
KMS-166	100	6 4	66,66	6,91±0,17*	64,72±2,37 <sup>**/#/#</sup>	88,62±6,02 <sup>**/#</sup>
KMS-168	100	6 5	83,33	6,88±0,4 <sup>**</sup>	26,63±1,89 <sup>**/#/#/#</sup>	90,85±5,94 <sup>**/#/#</sup>
KMS-172	100	6 4	66,66	6,91±0,2 <sup>*</sup>	30,58±2,19 <sup>**/#/#</sup>	98,60±3,21 <sup>**/#/#</sup>
KMS-174	100	6 6	100	6,89±0,3 <sup>*</sup>	28,85±2,56 <sup>**/#</sup>	79,62±6,94 <sup>**/#</sup>
KMS-178	100	6 5	83,33	6,87±0,31 <sup>*</sup>	33,22±3,2 <sup>**/#/#</sup>	86,52±7,85 <sup>**/#</sup>
KMS-179	100	6 5	83,33	6,92±0,42 <sup>*</sup>	40,35±2,94 <sup>**/#/#</sup>	80,42±5,47 <sup>**/#</sup>
KMS-181	100	6 6	100	6,76±0,36 <sup>*</sup>	42,12±4,38 <sup>**/#/#</sup>	78,72±6,18 <sup>**/#</sup>
KMS-185	100	6 6	100	6,74±0,37 <sup>*</sup>	53,62±4,58 <sup>#</sup>	76,82±5,68 <sup>**/#</sup>
KMS-190	100	6 6	100	6,72±0,43 <sup>*</sup>	54,83±4,8 <sup>#</sup>	66,43±4,00 <sup>#</sup>
KMS-191	100	6 6	100	6,54±0,39 <sup>*</sup>	53,42±4,82 <sup>#</sup>	66,82±4,06 <sup>#</sup>
KMS-211	100	6	100	6,57±0,42 <sup>*</sup>	55,16±2,14 <sup>#</sup>	65,30±5,31 <sup>#</sup>

		6 /				
KMS-214	100	6 /	100	6,56±0,4*	51,23±3,8 <sup>#</sup>	67,62±4,69 <sup>#</sup>
KMS-217	100	6 /	100	6,62±0,42*	52,82±4,83 <sup>#</sup>	68,72±5,04 <sup>#</sup>
Мексидол	100	6 /	100	6,63±0,48*	53,86±1,62 <sup>#</sup>	72,64±6,7 <sup>*/#</sup>

*Примітки:* \* -  $p \leq 0,05$  віхилення показника достовірне щодо групи інтактного контролю;

\*\* -  $p \leq 0,05$  віхилення показника достовірне щодо мексидолу;

# -  $p \leq 0,05$  віхилення показника достовірне щодо групи контрольної патології;

$n_1$  – кількість тварин на початок дослідження;

$n_2$  – кількість тварин на кінець дослідження.

Як свідчать дані, наведені в таблиці, внаслідок тяжкої інтоксикації загинула частина тварин контрольної патології (17%). На 3 добу дослідження у групі контрольної патології у гомогенаті печінки відмічали достовірне, щодо інтактного контролю, збільшення рівня ТБК-активних продуктів та зменшення рівня GSH.

Зміни цих показників свідчать про активацію процесів ПОЛ внаслідок прооксидантної дії гепатотоксину. Також реєстрували достовірне збільшення МКП порівняно з інтактним контролем, що підтверджувало тяжкість викликаной тетрахлорметаном патології. На тлі лікування речовинами під шифрами KMS: 163, 174, 181, 185, 190, 191, 211, 214, 217 протягом експерименту загинували тварин не реєстрували. Під впливом останніх 6 субстанцій частина мишей (від 17 до 34%) гинули на різних етапах дослідження внаслідок тяжкого ураження печінки.

Речовини під шифром KMS: 174, 178, 179, 181, 185, 190, 191, 211, 214, 217 на тлі гепатотоксину достовірно зменшували вміст ТБК-реактивних продуктів. Зазначені зміни вмісту ТБК активних продуктів вказують на здатність вищенаведених речовин інгібувати процеси ПОЛ, що свідчить про їх антиоксидантні властивості.

Сполуки під шифром KMS: 163, 164, 166, 168, 172 значного впливу на показник ТБК-активних продуктів не чинили, що свідчить про відсутність антиоксидантної активності у субстанцій у вивченій дозі.

Аналіз даних таблиці вказує на те що в групах тварин, які отримували субстанції під шифрами KMS: 163, 164, 166 рівень GSH був значно вищим за аналогічний показник контрольної патології.

Під впливом речовин під шифром KMS: 164, 185, 190, 191, 211, 214, 217 значення

GSH зростало та не мало достовірних відмінностей ні з показником контрольної патології, ні з показником інтактного контролю. У групах тварин, яким внутрішньошлунково вводили речовини під шифрами KMS: 168, 172, 174, 178, 179 показник GSH залишався на рівні контрольної патології.

Таким чином, порівняльний аналіз ефективності досліджуваних об'єктів показав, що найбільш позитивно на стан АОС та процес ПОЛ за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту в дозі 10мг/кг впливають субстанції під шифрами KMS: 185, 190, 191, 211, 214, 217.

На тлі лікування майже всіма досліджуваними речовинами показник МКП був на рівні контрольної патології. Лише під впливом сполук під шифрами KMS: 163, 164, 166, 168, 172, 174, 178, 179 цей показник дещо знижувався та не мав достовірних відмінностей ні з показником контрольної патології, ні з показником інтактного контролю.

У групах тварин, які отримували мексидол, показники ТБК-активних продуктів, GSH та МКП були на рівні контрольної патології. Вміст ТБК-реактивів під впливом речовин під шифром KMS: 190, 191, 211, 214, 217 – значно меншим ніж вміст препарату порівняння. Рівень GSH на тлі застосування субстанцій під шифрами KMS: 185, 190, 191, 211 був значно вищим за аналогічний показник мексидолу, а у тварин яким вводили речовини під шифрами KMS: 168, 172, 174, 178, 179, 182, 211, 214 – значно нижчим. Інших відмінностей між показниками препарату порівняння та досліджуваними субстанціями ми не реєстрували. Найактивнішими з вищенаведених сполук є речовини під шифрами KMS-190, KMS-191, KMS-211 та KMS-214, 217, оскільки вони не тільки знижують вміст ТБК-реактивів і підвищують рівень GSH відносно контрольної патології та препарату порівняння, але і позитивно впливають на показник МКП.

**Висновки.** Таким чином, проведені дослідження показали, що:

1. Синтетичні сполуки похідних 5,7-дігідро-1Н-піроло[2,3-d]піримідин під шифром KMS 190-217 проявляють антиоксидантну активність (найбільш активна сполука KMS-211).
2. Досліджувані сполуки можуть бути базою для цілеспрямованого синтезу антиоксидантів.

### **Список літератури**

1. Данілова О. І. Антиоксиданти - “пастки” для вільних радикалів / О. І. Данілова // Науковий світ. – 2008. – № 1. – С.10–11.
2. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.

3. Голиков С.Н. Общие механизмы токсического действия / С.Н.Голиков, И.В.Саноцкий, Л.А.Тиунов. – Л.: Медицина, 1986. – С. 156–160.
4. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / О.В. Стефанов. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
5. Gonzales C., Hernandez-Cruz B., Rico-Borrego M.J. et al // *Clinical Chemistry*. – 2009. – Vol. 55, № 6. – P. 127.
6. Зенков Н. К. Окислительный стресс / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова. – М.: Наука, 2004. – 343 с.
7. Антиоксидантна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло, І. М. Білай, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко та ін. // *Фармацевтичний часопис*. – 2010. - №1(10). – С. 61-65.
8. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації / О.Г. Резніков, А.І. Соловійов, Н.В. Добреля, О.В. Стефанов // *Вістник фармакології та фармацевції*. -2006. - №7. – С. 47-61.
9. Chang C.Y. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents / C. Y. Chang, C. K. Argo, A. M. Al-Osaimi // *J. Clin. Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 40, № 3. – P. 5160.
10. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии*. - М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
11. Лісинчук Н.Є. Дослідження параметрів вільно радикального окиснення та стан антиоксидантної системи білих щурів з експериментальним токсичним ураженням печінки // *Вісник проблем біол. і мед.* – 2007. – Вип.2. – С. 83-86.
12. Gutierrez J. Free radicals, mitochondria, and oxidized lipids: the emerging role in signal transduction in vascular cells / J. Gutierrez, S. W. Ballinger, V. M. Darley-Usmar // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99, № 9. – P. 924–932.
13. Daneshrad Z. Chronic hypoxia delays myocardial lactate dehydrogenase maturation in young rats / Z. Daneshrad, M. Verdys, O. Birot // *Exp. Physiol.*– 2003. – Vol. 88, № 3. – P. 405–413.
14. Dimova E. Y. Oxidative stress and hypoxia: implications for plasminogen activator inhibitor-1 expression / E. Y. Dimova, A. Samoylenko, T. Kietzmann // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2004. – Vol. 6, № 4. – P. 777–791.
15. Lu M. Efficiency and structure-activity relationship of the antioxidant action of resveratrol and its analogs / M. Lu, Y. J. Cai, J. G. Fang // *Die Pharmazie*.– 2002. – Vol. 57, №7. – P. 474–478.



16. Юнкеров В.И., Григорьев С.Т. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб. : ВМедА, 2005. - 292с.

### References

1. Danilova O. I. Antioxidants – «trap» for free radicals / O. I. Danilov // Scientific world. – 2008. – № 1. – P. 10–11. (in Russian).
2. Vladimirov Y. A. Peroxide oxidation lipids in biological membranes / Y. A. Vladimirov, A. I. Archakov. – M.: Nauka, 1972. – 252 p. (in Russian).
3. Golykov S. N. General mechanisms of toxic action / S. N. Golykov, I. V. Sanotsky, L. A. Tyunov. – L. : Medicine, 1986. – P. 156-160. (in Russian).
4. Stefanov O.V. Preclinical studies of drugs / O.V. Stefanov. – Kyiv: «Avicenna», 2001. – 528 p.(in Ukrainian).
5. Gonzales C., Hernandez-Cruz B., Rico-Borrego M.J. et al // Clinical Chemistry. – 2009. – Vol. 55, № 6. – P. 127.
6. Zenkov N. K. Oxidation stress / N. K. Zenkov, V. Z. Lankin, E. B. Menchikova. – M. : Nauka, 2004. – 343 p. (in Russian).
7. Antioxidant activity of some derivatives of 1,2,4-triazol during experimental hyperlipidemia / E. S. Pruglo, I. M. Bilay, A. G. Kaplaushenko, V. V. Parchenko // Pharmaceutical journal. – 2010. – № 1 (10). – P. 61–65. (in Ukrainian).
8. Biotic expertise of preclinical and others scientific researches which performed on animals: method. Recommendations / O.G. Reznikov, A.I. Soloviev, O.V. Stefanov // Journal of Pharmacology and Pharmacy. – 2006. – № 7. – P. 47–61 (in Ukrainian).
9. Chang C.Y. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents / C. Y. Chang, C. K. Argo, A. M. Al-Osaimi // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40, № 3. – P. 5160.
10. Stalnaya I. D. The method of determination of malon dialdehyde with help of tiobarbiturat acid / I. D. Stalnaya, T. G. Garishvili // Modern methods in biochemistry. – M. : Medicine, 1977. – P. 66–68. (in Russian).
11. Lisinchuk N. E. Research of parameters free radical oxidation and condition of antioxidant system of white rats with experimental toxic damage of liver / N. E. Lisinchuk // Journal of biology and medicine problems. – 2007. – № 2. – P. 83–86. (in Ukrainian).
12. Gutierrez J. Free radicals, mitochondria, and oxidized lipids: the emerging role in signal transduction in vascular cells / J. Gutierrez, S. W. Ballinger, V. M. Darley-Usmar // Circ. Res. – 2006. – Vol. 99, №9. – P. 924–932.
13. Daneshrad Z. Chronic hypoxia delays myocardial lactate dehydrogenase maturation in young rats / Z. Daneshrad, M. Verdys, O. Birot // Exp. Physiol.– 2003. – Vol. 88, № 3. – P.

405–413.

14. Dimova E. Y. Oxidative stress and hypoxia: implications for plasminogen activator inhibitor-1 expression / E. Y. Dimova, A. Samoylenko, T. Kietzmann // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2004. – Vol. 6, № 4. – P. 777–791.

15. Lu M. Efficiency and structure-activity relationship of the antioxidant action of resveratrol and its analogs / M. Lu, Y. J. Cai, J. G. Fang // *Die Pharmazie.* – 2002. – Vol. 57, №7. – P.474–478.

16. Junkers V.I., Grigoriev S.T. *Mathematical and statistical analysis of medical researches* – St. Petersburg. : MMA, 2005. – 292 p. (in Russian).