

УДК 547.565:542.943.78:546.28:546.212

АНТИРАДИКАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛУ. ВПЛИВ НА МЕТАБОЛІЧНУ АКТИВНІСТЬ ДРІЖДЖІВ

К. В. Туров¹Т. В. Крупська²В. М. Барвінченко²А. А. Турова²В. С. Броварець¹¹Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ²Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України, КиївE-mail: krupaska@ukr.net

Отримано 09.11.2011

Проведено дослідження антирадикальної активності синтезованих нових похідних тіазолу в модельних системах *in vitro* на прикладі дифенілпікрілгідразилу. Встановлено, що всі досліджувані сполуки виявляють антирадикальні властивості, але найвищу активність спостерігали у 5-[(4-тозил-5-фенілтіо)-1,3-тіазол-2-іл]-1*H*-тетразолу, 2-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)-4-тозил-5-хлор-1,3-тіазолу, 7-гідрокси-3-(4,5-дитозил-1,3-тіазол-2-іл)-2*H*-хромен-2-ону, 5-*n*-хлорбензилсульфаніл-4-тозил-2-феніл-1,3-тіазолу.

Досліджено вплив похідних тіазолу на метаболізм суспензії хлібопекарських дріжджів і виявлено, що максимальне виділення вуглекислого газу суспензією клітин відбувається в присутності сполук не лише з найвищою антирадикальною активністю (5-[(4-тозил-5-фенілтіо)-1,3-тіазол-2-іл]-1*H*-тетразолу, 7-гідрокси-3-(4,5-дитозил-1,3-тіазол-2-іл)-2*H*-хромен-2-ону), але й з низькою (4-тозил-5-*n*-хлорфенілсульфаніл-2-феніл-1,3-тіазолу, 2,5-ди-*n*-толлітіо-4-тозил-1,3-тіазолу).

Показано, що в нанокompозитних системах похідних тіазолу з високодисперсним кремнеземом (ентеросорбент «Силікс») вивільнення біоактивних речовин в середовище може бути суттєво загальмовано, що відкриває шляхи для створення препаратів із програмованим вивільненням активної речовини в певній ділянці шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, у разі введення замісників певного типу або зміни їх положення можна регулювати антирадикальні властивості синтезованих нових похідних тіазолу та передбачати їхню біологічну активність, що дає змогу створювати біоактивні композитні матеріали за участю наноструктурованих мінеральних матриць, зокрема нанокремнезему.

Ключові слова: антирадикальні властивості, дифенілпікрілгідразил, похідні тіазолу, нанокремнезем, суспензія клітин *Saccharomyces cerevisiae*.

Перспективним напрямом розвитку сучасної хімії гетероциклічних сполук є дослідження п'яти- та шестичленних азотовмісних гетероциклів, що пов'язано з їхньою високою біологічною активністю і, відповідно, можливістю практичного застосування в медицині [1]. Великий інтерес становлять гетероцикли з різними гетероатомами: похідні тіазолу, імідазолу та ін. Так, похідні 1,3-тіазолу входять до складу фармацевтичних препаратів із широким спектром біологічної дії. Особливо важливими є похідні 2-аміно-1,3-тіазолу, яким притаманна бактерицидна, протизапальна й антивірусна активність [1–3]. Велику групу фармпрепаратів з антиоксидантною, фунгіцидною та антигельмінтною дією становлять похідні 2-меркапто-1,3-тіазолу з вільною меркапто-

групою або заміщеним S-алкільним чи S-арильним залишком [1, 4]. При цьому природа замісників у кільці гетероциклу може суттєво впливати на їхні фармакологічні властивості.

Цілеспрямований пошук речовин з антиоксидантною активністю передбачає вивчення їх участі в модельних реакціях ініціювання вільнорадикального окиснення [5]. Зазвичай на початкових етапах фармакологічного скринінгу дослідження антиоксидантної активності потенційних лікарських засобів проводять у дослідах *in vitro* за спектроскопічної реєстрації взаємодії досліджуваної речовини з молекулярними структурами, що несуть на собі некомпенсовану валентність, тобто з вільними радикалами [6–7].

Нами було одержано нові похідні тіазолу, синтез яких проводили з використанням доступного 1-сульфоніл-2,2-дихлорвінілізотиоціанату, що уможливило введення деяких фармакофорних груп у різні положення тіазольного кільця [8–12]. Згідно з даними літератури [7, 13–15], здатність безпосередньо взаємодіяти з вільними радикалами притаманна лікарським засобам як синтетичного, так і рослинного походження. Як відомо, антирадикальна активність — одна зі складових реалізації антиоксидантного ефекту лікарських засобів. Дія антиоксидантів у радикально-ланцюгових процесах окиснення, а також її залежність від хімічної будови інгібіторів можуть бути визначені *in vitro* у процесі дослідження реакції зі стабільним вільним радикалом — дифенілпікрилгідразилом (ДФПГ).

Метою роботи було вивчення антирадикальних властивостей та первинна оцінка біоактивності нових похідних тіазолу, що в майбутньому дасть змогу не тільки використовувати їх як компоненти лікарських засобів, але й створити біоактивні композитні матеріали за участю наноструктурованих мінеральних матриць, зокрема нанокремнезему.

Матеріали і методи

Антирадикальну активність синтезованих похідних тіазолу оцінювали спектрофотометрично за падінням інтенсивності поглинання етанольного розчину стабільного радикалу 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу при $\lambda = 518$ нм [7, 15–17]. Для цього спиртові розчини похідних тіазолу ($C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л) змішували у кварцевій кюветі завтовшки 1 см з еквімолярним розчином ДФПГ ($C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л) та реєстрували спектри поглинання на спектрофотометрі Specord M-40 (Carl Zeiss, Jena).

Для визначення концентрації ДФПГ використовували молярний коефіцієнт екстинкції $\lambda = 1,25 \cdot 10^4$ л/моль·см за довжини хвилі $\lambda = 518$ нм. Константи швидкості реакції другого порядку [7, 13] розраховували за формулою:

$$k_2 = x/at(a - x),$$

де: a — початкова концентрація ДФПГ, x — концентрація ДФПГ у момент часу t .

Адсорбційне закріплення синтезованих похідних тіазолу на поверхні кремнезему проводили методом імпрегування. Для цього наважки синтезованих сполук по 0,005 г розчиняли в 25 мл 96% -го етилового спирту,

перемішували з 2 г високодисперсного кремнезему, витримували за кімнатної температури протягом 24 год і висушували при 333 К протягом 3 год. У результаті було одержано зразки композиту зі вмістом органічної речовини, що становив 0,25%.

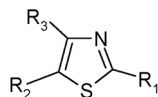
Первинне оцінювання біоактивності вихідних сполук та створених на їх основі нанокомпозитів здійснювали *in vitro* за виділенням вуглекислого газу суспензією клітин *Saccharomyces cerevisiae*.

Для дослідження біоактивності вихідних зразків та їх композитів з кремнеземом використовували сухі хлібопекарські дріжджі (виробництва ЗАТ «Ензим», Україна), які культивували в 10% -му розчині сахарози при 25 °С. Активність суспензії дріжджових клітин визначали за кінетикою виділення вуглекислого газу в процесі їх бродіння за фіксованого вмісту поживних речовин [18–21]. У колбу на 250 мл вносили 40 мл розчину сахарози, 10 мл дріжджової зависі (10 г сухих хлібопекарських дріжджів на 100 мл дистильованої води) і додавали 0,005 г синтезованих сполук. Колби із суспензією вміщували в термостат. Масу виділеного вуглекислого газу визначали кількісно таким чином: на початку дослідження колбу з живильним середовищем, дріжджами, відповідною кількістю досліджуваного зразка та затвором зважували на технічних вагах з точністю до 0,001 г. У подальшому реакційну колбу зважували періодично (щогодини упродовж 30 год), що давало змогу визначати масу вуглекислого газу, який виділявся, за певний проміжок часу. Весь період дослідження впливу синтезованих речовин на метаболізм суспензії клітин *S. cerevisiae* тривав 72 год. Достовірність отриманих результатів забезпечували повторенням вимірювань та статистичним обчисленням середнього значення [22].

Результати та обговорення

Хімічні формули синтезованих сполук та їхні узагальнені спектральні характеристики, які було отримано в результаті проведеного дослідження, наведено в таблиці. Характеристики похідних тіазолу дозволяють використовувати ці зразки для оцінювання антирадикальних властивостей у реакції з ДФПГ, оскільки досліджувані сполуки не поглинають світло в ділянці поглинання ДФПГ ($\lambda = 518$ нм).

На рис. 1 наведено кінетичні криві зменшення концентрації ДФПГ за його взаємодії з похідними тіазолу (a) та їх анаморфози

Спектральні характеристики (λ_{\max} , ϵ) похідних тіазолу

| № п/п | R ₁ | R ₂ | R ₃ | λ_{\max} , нм | ϵ , за відповідної λ_{\max} |
|---|----------------|----------------|----------------|-----------------------|---|
| 1 | | | | 236 | 36096 |
| | | | | 369 | 20050 |
| 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-4-тозил-5-пропілтіо-1,3-тіазол | | | | | |
| 2 | | | | 235 | 33014 |
| | | | | 315 | 22107 |
| 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-морфоліно-4-тозил-1,3-тіазол | | | | | |
| 3 | | | | 238 | 26153,5 |
| | | | | 274 | 13897,5 |
| | | | | 323 | 17773,5 |
| 5-[(4-тозил-5-фенілтіо)-1,3-тіазол-2-іл]-1H-тетразол | | | | | |
| 4 | | | | 233 | 31647 |
| | | | | 323 | 16839,5 |
| 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-(4-хлорфенілтіо)-4-тозил-1,3-тіазол | | | | | |
| 5 | | | | 228 | 41491,5 |
| | | | | 328 | 19317,5 |
| 4-тозил-5-п-хлорфенілсульфаніл-2-феніл-1,3-тіазол | | | | | |
| 6 | | Cl | | 221 | 15436 |
| | | | | 243 | 17688 |
| | | | | 300 | 15039 |
| 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-4-тозил-5-хлор-1,3-тіазол | | | | | |
| 7 | | | | 228 | 41571 |
| | | | | 320 | 12042,5 |
| 3-(4,5-дитозил-1,3-тіазол-2-іл)-2H-хромен-2-он | | | | | |
| 8 | | | | 228 | 35 382 |
| | | | | 322 | 9247 |
| 2,5-ди-п-толілтіо-4-фенілсульфоніл-1,3-тіазол | | | | | |
| 9 | | | | 258 | 19098 |
| | | | | 402 | 28021 |
| | | | | 478 | 20733,5 |
| 7-гідрокси-3-(4,5-дитозил-1,3-тіазол-2-іл)-2H-хромен-2-он | | | | | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|------------|------------------|
| 10 | | | | 328 | 56 830 |
| 5- <i>n</i> -хлорбензилсульфаніл-4-тозил-2-феніл-1,3-тіазол | | | | | |
| 11 | | | | 228 321 | 54724 16168 |
| 2,5-ди- <i>n</i> -толілтіо-4-тозил-1,3-тіазол | | | | | |
| 12 | | | | 237 371 | 54937,5 30652 |
| 4-тозил-2-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-5-фенілтіо-1,3-тіазол | | | | | |

в координатах $(1/C)/(t)$ (б). Той факт, що одержані залежності є лінійними, свідчить про другий порядок реакції, тобто реакція має перший псевдопорядок як за ДФПГ, так і за досліджуваними похідними тіазолу. Незалежно від будови синтезованих сполук порядки реакції за речовинами залишаються незмінними.

Розраховані константи швидкості реакції $(2-9,8) \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ вказують на те, що досліджувані сполуки мають суттєву антирадикальну активність (рис. 2). Найбільш активними були зразки під номерами 3 (5-[(4-тозил-5-фенілтіо)-1,3-тіазол-2-іл]-1*H*-тетразол), 6 [2-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)-4-тозил-5-хлор-1,3-тіазол], 9 [7-гідрокси-3-(4,5-дитозил-1,3-тіазол-2-іл)-2*H*-хромен-2-он], 10 (5-*n*-хлорбензилсульфаніл-4-тозил-2-феніл-1,3-тіазол) (таблиця).

Оскільки активні форми кисню (АФК) утворюються в клітині як побічні продукти метаболізму або внаслідок дії різних зовнішніх чинників, вони можуть спричинювати окисну модифікацію протеїнів, ліпідів і нуклеїнових кислот, тому в клітині одночасно з генерацією АФК відбувається знешкодження їх низкою антиоксидантів, що синтезуються самою клітиною. У разі, коли швидкість утворення АФК перевищує швидкість їх деградації, клітина зазнає оксидативного стресу [23–26]. Відповідно зменшується швидкість метаболічних процесів. Зручною моделлю для вивчення антиоксидантних систем еукаріотів слугують хлібопекарські дріжджі *S. cerevisiae*. Як характер, так і швидкість відповіді клітини на дію різних речовин залежать від її фізіологічного стану [24]. Зокрема показу-

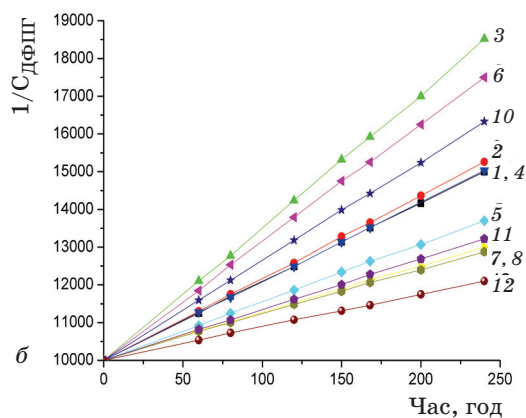
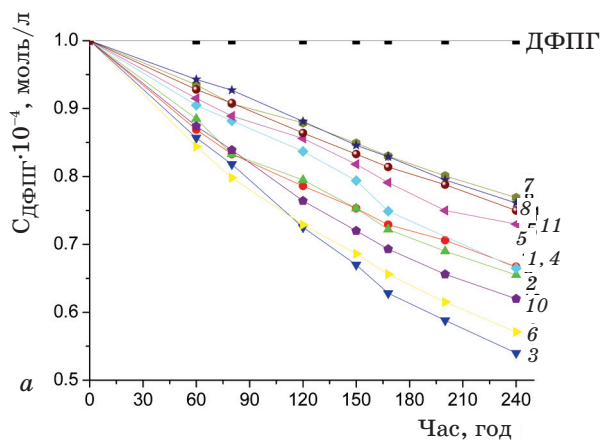


Рис. 1. Кінетичні криві взаємодії ДФПГ з похідними тіазолу (таблиця): в етанолі (а); анаморфози кінетичних кривих для реакції похідних тіазолу з ДФПГ в етанолі за температури 293 К (б)

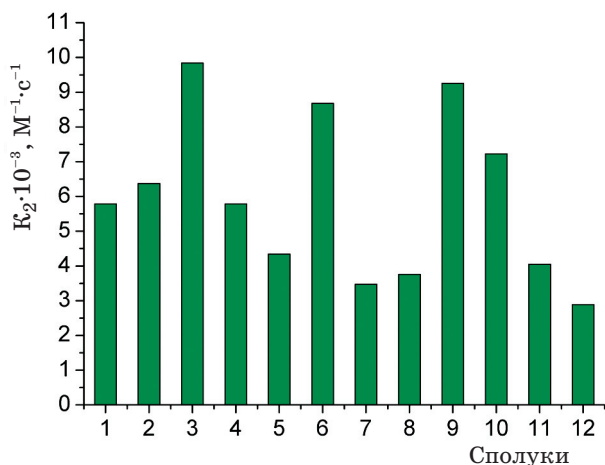


Рис. 2. Діаграма констант швидкості реакції для синтезованих похідних тіазолу з ДФПГ

но, що стійкість *S. cerevisiae* до дії одержаних сполук та їх композитних систем змінюється протягом статичного культивування. З огляду на це важливим є визначення функціонування антиоксидантних механізмів пекарських дріжджів на різних фазах росту їхньої культури [24]. Біометричні дослідження з використанням дріжджового тесту дозволяють виявити пригнічувальну (зменшення швидкості процесу засвоєння поживних речовин клітинами) та активуючу (прискорення процесу метаболізму) дію синтезованих речовин на суспензію клітин хлібопекарських дріжджів *S. cerevisiae*.

Криві виділення вуглекислого газу дріжджовими клітинами у разі додавання похідних тіазолу наведено на рис. 3. Аналіз цих кривих показує, що сполуки під номерами 3 (5-[(4-тозил-5-фенілтіо)-1,3-тіазол-2-іл]-1*H*-тетразол), 9 [7-гідрокси-3-(4,5-дитозил-1,3-тіазол-2-іл)-2*H*-хромен-2-он], 11 (2,5-Диптолілтіо-4-тозил-1,3-тіазол), для яких було

виявлено максимальну антирадикальну активність, сприяють кращому виділенню суспензією клітин вуглекислого газу. Це свідчить про метаболічну активність *S. cerevisiae*. Інші синтезовані речовини практично не впливають на виділення CO_2 . Таку саму закономірність встановили, розраховуючи коефіцієнт виділення вуглекислого газу (рис. 4), що утворився за 30 год.

Таким чином, уведення замісників певного типу або зміна їх положення дає змогу регулювати властивості одержаних речовин та передбачати їхню біологічну активність.

Перспективним напрямом у розробленні нового покоління лікарських препаратів є створення нанокмпозитних систем завдяки адсорбційному закріпленню на поверхні нанокремнезему біологічно активних речовин різної природи. У деяких випадках це дозволяє створити препарати пролонгованої дії з програмованим рівнем biodоступності [21, 27, 28]. Часто за введення лікарських речовин через кишково-шлунковий тракт необхідно забезпечити їх максимальну активність на певному етапі травлення. Так, якщо діюча речовина повинна всмоктуватися у тонкому кишечнику, то вона має бути дезактивована на час її проходження через шлунок та дванадцятипалу кишку. Це може бути забезпечено іммобілізацією препарату в наноструктурованій твердій матриці, якою може слугувати високодисперсний кремнезем. Частинки кремнезему зазвичай мають ієрархічно впорядковану структуру, де первинні частинки утворюють агрегати та агломерати мікронного розміру. В результаті імпрегновані речовини містяться у внутрішніх порожнинах, вивільнення з яких визначається процесами дифузії та розчинення [28].

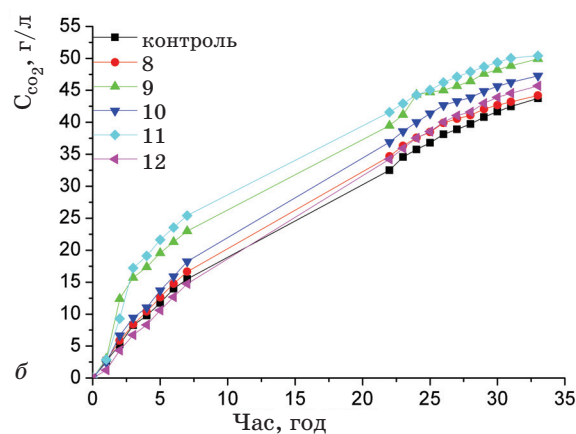
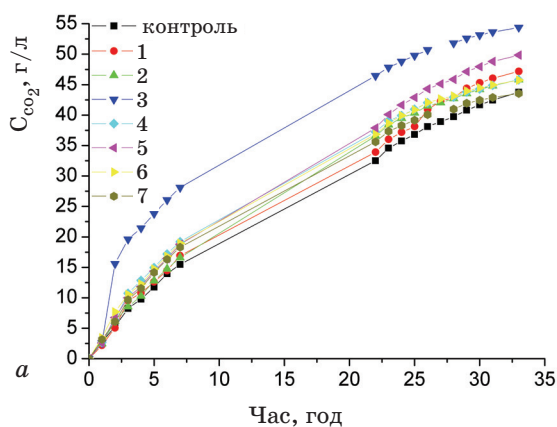


Рис. 3. Кінетичні криві виділення CO_2 дріжджовими клітинами в присутності синтезованих похідних тіазолу

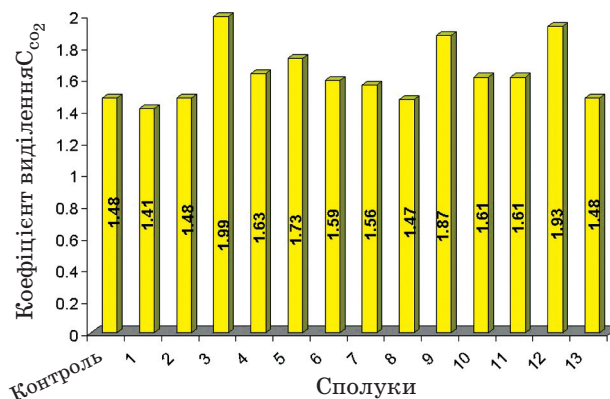


Рис. 4. Діаграма виділення середньої кількості вуглекислого газу суспензією клітин хлібопекарських дріжджів за 30 год:

1 — контроль;
2–12 — вихідні синтезовані сполуки похідних тіазолу

На рис. 5 зображено кінетичні криві виділення вуглекислого газу від початку дослідження за 30 год, під час зважування реакційних колб через 1 год. З рисунка випливає, що синтезовані сполуки, закріплені на поверхні кремнезему, слабо впливають на метаболізм суспензії клітин. Це добре видно з даних рис. 6, на якому наведено діаграму виділення середньої кількості CO_2 хлібопекарськими дріжджами *S. cerevisiae* за 6 (рис. 6, а) та 30 год (рис. 6, б), відповідно. Для зразка 6 [2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-4-тозил-5-хлор-1,3-тіазол] спостерігається зниження активності дріжджів. Отже, за вибрані проміжки часу для всіх вивчених нанокompatів активного виділення вуглекислого газу, порівняно з контролем, не виявлено (рис. 5, б). Тобто, має місце пасивація активних речовин за рахунок адсорбційних взаємодій з поверхнею кремнезему.

Імовірно, це відбувається завдяки утворенню міцних водневих зв'язків між електронодонорними групами тіазолу та силанольними групами кремнезему. Таким чином,

шляхом утворення біокомпозитних систем з кремнеземом можна в широких межах регулювати біоактивність фізіологічно активних препаратів, якими є похідні тіазолу.

На рис. 7 наведено діаграму залежності впливу концентрації імпрегнованих похідних тіазолу (наважки зразків 1,3,12 вказано в грамах) на процес виділення CO_2 дріжджовими клітинами. Загалом із ростом кількості адсорбованих речовин спостерігається збільшення їх впливу на процес газовиділення. Для зразків 1 та 12 ця залежність майже лінійна. Проте для зразка 3 максимальне газовиділення спостерігається за найменшої концентрації. Складний характер концентраційної залежності може бути зумовлений особливостями дифузійних процесів, що відбуваються під час десорбції речовин із внутрішнього простору частинок агрегатів кремнезему. Зокрема, на десорбцію можуть впливати асоціативні процеси, що мають місце в порах SiO_2 . Однак такі взаємодії досить складні і потребують подальшого вивчення.

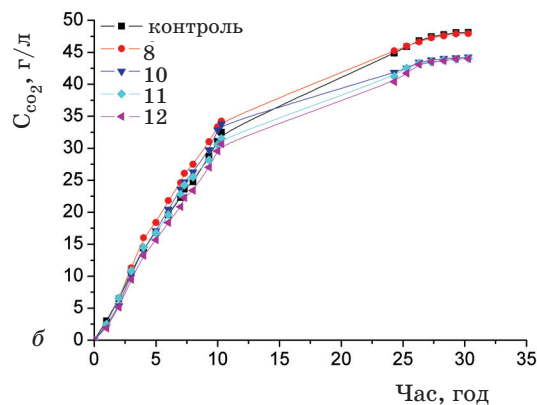
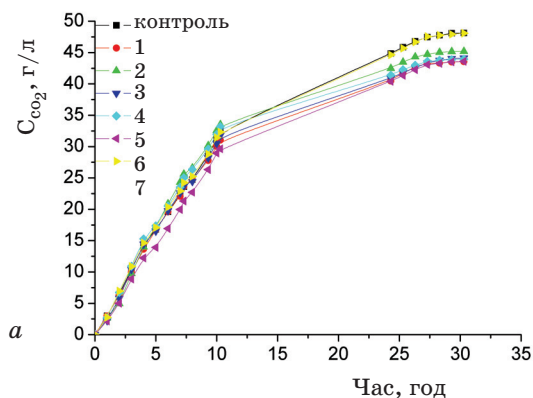


Рис. 5. Кінетичні криві виділення вуглекислого газу суспензією дріжджових клітин у присутності синтезованих похідних тіазолу, закріплених на поверхні кремнезему

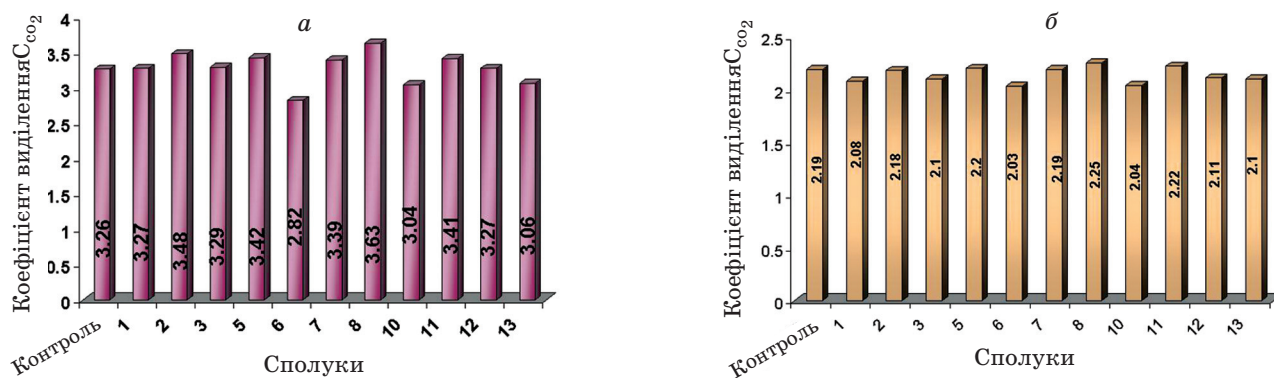


Рис. 6. Діаграма виділення середньої кількості вуглекислого газу суспензією клітин хлібопекарських дріжджів за 6 (а) та 30 (б) год:

1 — контроль; 2–12 — синтезовані сполуки похідних тіазолу, закріплені на поверхні кремнезему

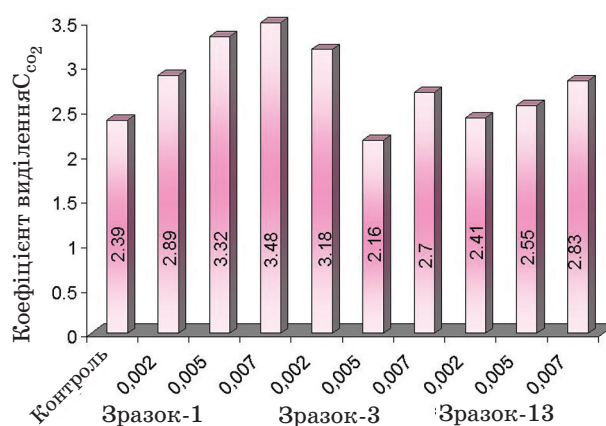


Рис. 7. Діаграма виділення середньої кількості вуглекислого газу суспензією клітин хлібопекарських дріжджів за 30 год для зразків 1, 3, 12 (наважки зразків указано в грамах)

У результаті проведеної роботи на прикладі ДФПГ доведено здатність синтезованих похідних тіазолу взаємодіяти з вільними радикалами. При цьому встановлено, що серед синтезованих похідних тіазолу найбільшу антирадикальну активність виявляють: 5-[(4-тозил-5-фенілтіо)-1,3-тіазол-2-іл]-1*H*-тетразол — зразок 3 та 7-гідрокси-3-(4,5-дитозил-1,3-тіазол-2-іл)-2*H*-хромен-2-он — зразок 9, які також сприяють активному виділенню вуглекислого газу суспензією клітин. Водночас виразні антирадикальні властивості виявлено у 2-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)-4-тозил-5-хлор-1,3-тіазолу —

зразок 6 та 5-*n*-хлорбензилсульфаніл-4-тозил-2-феніл-1,3-тіазолу — зразок 10, які практично не впливають на метаболічну активність хлібопекарських дріжджів *S. cerevisiae*.

Показано, що шляхом утворення нанокомпозитних систем похідних тіазолу з високодисперсним кремнеземом вивільнення біоактивних речовин у клітинне середовище може бути суттєво загальмовано, що уможливить створення препаратів певної дії з програмованим вивільненням активної речовини у відповідній ділянці шлунково-кишкового тракту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2005. — 1200 с.
2. Khalil N. S. A. M. Efficient synthesis of novel 1,2,4-triazole fused acyclic and 21–28 membered macrocyclic and/or lariat macrocyclic oxazathia crown compounds with potential antimicrobial activity // Eur. J. Med. Chem. — 2010. — V. 45, N. 11. — P. 5265–5277.
3. Ji K., Choi K., Lee S. et al. Effects of sulfathiazole, oxytetracycline and chlortetracycline on steroidogenesis in the human adrenocarcinoma (H295R) cell line and freshwater fish *Oryzias latipes* // J. Haz. Mat. — 2010. — V. 182, N 1–3. — P. 494–502.

4. Heather B., Hai F., Nguyen V. et al. An Inhibitor of Gram-Negative Bacterial Virulence Protein Secretion // *Cell Host Microb.* — 2008. — V. 4, N 4. — P. 325–336.
5. Громова И. П., Омелянчик Л. О., Бражко О. А. та ін. Дослідження антиоксидантної активності тіопохідних хіноліну // *Укр. біохім. журн.* — 2005. — Т. 77, № 3. — С. 87–95.
6. Розанцев Э. Г., Шолле В. А. Органическая химия свободных радикалов. — М.: Химия, 1979. — 343 с.
7. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідях *in vitro*: Метод. рекомендації / Ю. І. Губський, В. В. Дунаєв, І. Ф. Беленічев. — К., 2002. — 26 с.
8. Туров К. В., Виноградова Т. К., Драч Б. С. Превращения 2-гидразино-4-тозил-5-хлор-1,3-тиазола // *Журн. общ. хим.* — 2008. — Т. 78, № 11. — С. 1897–1901.
9. Туров К. В., Виноградова Т. К., Драч Б. С. Взаимодействие 4-тозил-2-фенилсульфонил-5-*n*-хлорфенилсульфонил-1,3-тиазола с O-, N-, S- и C-нуклеофилами // Там же. — 2008. — Т. 78, № 4. — С. 648–652.
10. Туров К. В., Русанов Е. Б., Драч Б. С. Бифильные свойства замещенных трифенилфосфоранилиденацетонитрилов, содержащих у илдного центра 4,5-ди(арилсульфонил)-1,3-тиазол-2-ильные фрагменты // Там же. — 2009. — Т. 79, № 7. — С. 1110–1115.
11. Туров К. В., Виноградова Т. К., Драч Б. С. Получение 4-тозил-5-хлор-1,3-тиазол-2-карбонитрила и его превращения // Там же. — 2010. — Т. 80, № 1. — С. 123–126.
12. Туров К. В., Виноградова Т. К., Броварец В. С., Драч Б. С. Взаимодействие 4-тозил-2-фенил-5-хлор-1,3-тиазола с N-, O- и S-нуклеофилами // Там же. — 2010. — Т. 80, № 4. — С. 664–667.
13. Губский Ю. И., Литвинова Н. В., Шнурко Табакова Э. В. Антиокислительная и антирадикальная активность антиоксидантов различных классов // *Укр. хим. журн.* — 1990. — Т. 62, № 2. — С. 76–82.
14. Губский Ю. И., Юрженко Н. Н., Шаповал Г. С. и др. Антирадикальная и антиокислительная активность мембранотропных препаратов синтетического и растительного происхождения // Там же. — 1998. — Т. 70, № 3. — С. 124–130.
15. Волков В. А., Дорофеева Н. А., Пахомов П. М. Кинетический метод анализа антирадикальной активности экстрактов растений // *Хим.-фарм. журн.* — 2009. — Т. 43, № 6. — С. 27–31.
16. Починок Т. В., Тараховский М. Л., Портнягина В. А. и др. Экспресс-метод определения антиокислительной активности лекарственных веществ // Там же. — 1985. — Т. 19, № 5. — С. 565–569.
17. Портнягина В. А., Починок В. Я., Тараховский М. Л. и др. Реакции некоторых меркаптосоединений со стабильным радикалом дифенилпикрилгидразилом // *Укр. хим. журн.* — 1985. — Т. 51, № 11. — С. 1203–1206.
18. Большой практикум по микробиологии / Под ред. Г. Л. Селибера. — М.: Высшая школа, 1962. — 503 с.
19. Технологический процесс получения биогенных стимуляторов. — Фрунзе: Киргиз. гос. мед. ин-т, 1983. — 30 с.
20. Крупская Т. В., Турова А. А., Гунько В. М., Туров В. В. Влияние высокодисперсных материалов на физиологическую активность дрожжевых клеток // *Biopolymers and cell.* — 2009. — Т. 25, № 4. — С. 290–297.
21. Крупська Т. В., Барвінченко В. М., Григор'єва М. А. та ін. Дослідження процесів життєдіяльності та росту біомаси одноклітинних мікроорганізмів за наявності вискодисперсного кремнезему і модифікованих кремнеземів // *Фарм. журн.* — 2008. — № 1. — С. 59–64.
22. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высшая школа, 1990. — 352 с.
23. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Free Radicals in Biology and Medicine. — Oxford: Oxford University Press, 1999. — 936 p.
24. Байляк М. М., Абрам О. Б., Семчишин Г. М., Луцак В. І. Вживання і антиоксидантний захист дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* за умов голодування і оксидативного стресу // *Укр. біохім. журн.* — 2005. — Т. 77, № 4. — С. 97–102.
25. Біла Н. І., Філіпенко Т. А., Ніколаєвський А. М., Краснікова С. В. Антирадикальна активність фенолів рослинного походження в реакції з дифенілпикрилгидразилом // *Фарм. журн.* — 2002. — № 3. — С. 78–82.
26. Белая Н. И. Физико-химические исследование реакции полифенольных соединений с пероксильными и дифенилпикрилгидразильными радикалами: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. — Донецк, 2003. — 20 с.
27. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. А. А. Чуйко. — К.: Наук. думка, 2003. — 375 с.
28. Крупская Т. В., Барвинченко В. Н., Туров В. В. Изучение природы стимулирующего воздействия нанокремнезема на клеточные объекты // *Хим. физ. технол. поверхн.* — 2008. — Вып. 14. — С. 511–523.

АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛА. ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ДРОЖЖЕВЫХ КЛЕТОК

К. В. Туров¹, В. М. Барвинченко²,
Т. В. Крупская², А. А. Турова²,
В. С. Броварец¹

¹Институт биоорганической химии
и нефтехимии НАН Украины, Киев

²Институт химии поверхности
им. А. А. Чуйко НАН Украины, Киев

E-mail: krupska@ukr.net

Проведено исследование антирадикальной активности синтезированных новых производных тиазола в модельных системах *in vitro* на примере дифенилпикрилгидразила. Установлено, что все исследованные соединения проявляют антирадикальные свойства, но наивысшая активность наблюдается у 5-[(4-тозил-5-фенилтио)-1,3-тиазол-2-ил]-1*H*-тетразола, 2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-4-тозил-5-хлор-1,3-тиазола, 7-гидрокси-3-(4,5-дитозил-1,3-тиазол-2-ил)-2*H*-хромен-2-она, 5-*n*-хлорбензилсульфанил-4-тозил-2-фенил-1,3-тиазола.

Исследовано влияние производных тиазола на метаболизм суспензии хлебопекарских дрожжей и определено, что максимальное выделение углекислого газа суспензией клеток происходит в присутствии соединений не только с наивысшей антирадикальной активностью (5-[(4-тозил-5-фенилтио)-1,3-тиазол-2-ил]-1*H*-тетразола, 7-гидрокси-3-(4,5-дитозил-1,3-тиазол-2-ил)-2*H*-хромен-2-она), но и с низкой (4-тозил-5-*n*-хлорфенилсульфанил-2-фенил-1,3-тиазола, 2,5-ди-*n*-толилтио-4-тозил-1,3-тиазола).

Показано, что в нанокompозитных системах производных тиазола с высокодисперсным кремнеземом (энтеросорбент «Силикс»), высвобождение биоактивных веществ в среду может быть значительно заторможено, что открывает пути для создания препаратов с программированным высвобождением активного вещества на определенном участке желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, введением заместителей определенного типа или изменением их положения можно регулировать антирадикальные свойства синтезированных новых производных тиазола и прогнозировать их биологическую активность, что позволяет создавать биоактивные композитные материалы при участии наноструктурированных минеральных матриц, в частности нанокремнезема.

Ключевые слова: антирадикальные свойства, дифенилпикрилгидразил, производные тиазола, нанокремнезем, суспензия клеток *Saccharomyces cerevisiae*.

ANTIRADICAL PROPERTIES OF THIAZOLE DERIVATIVES. THE EFFECT ON THE METABOLIC ACTIVITY OF YEAST

K. V. Turov¹, V. M. Barvinchenko²,
T. V. Krupskaya², A. A. Turova², V. S. Brovarets¹

¹Institute of Bioorganic Chemistry and
Petrochemistry of National Academy
of Sciences of Ukraine, Kyiv

²Chuiko Institute of Surface Chemistry of
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

E-mail: krupskaya@ukr.net

Antiradical activity of the synthesized new derivatives of thiazole in model systems *in vitro* on DPPH has been studied. It was established that all investigated thiazole derivatives show biological activity but only 5-[(4-tosyl-5-phenylsulfanyl)-1,3-thiazol-2-yl]-1*H*-tetrazol, 5-chloro-(2-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazole-1-yl)-4-thosyl-1,3-thiazole), (7-hydroxy-3-(4,5-ditosyl-1,3-thiazole-2-yl)-2*H*-chromen-2-on), (5-(4-chlorophenylsulfanyl)-4-tosyl-2-phenyl-1,3-thiazole) show the highest activity.

The influence of thiazole derivatives on metabolism of baking yeast suspension was investigated and, resulting in occurring the carbon dioxide maximum in cells suspension not only in the presens of compounds which exhibit the highest antiradical activity: (5-[(4-tosyl-5-phenylsulfanyl)-1,3-thiazol-2-yl]-1*H*-tetrazol), (7-hydroxy-3-(4,5-ditosyl-1,3-thiazole-2-yl)-2*H*-chromen-2-on), but also those who have low activity: (4-tosyl-5-*n*-chlorophenylsulfanyl-2-phenyl-1,3-thiazol), (2,5-di-(4-tolylsulfanyl)-4-tosyl-1,3-thiazole).

It was shown that in the nanocomposite systems of thiazole derivatives with high dispersed silica, the release of bioactive substances in the environment could be delayed considerably. It provides ways to create drugs with programmable release of active substance in a defined area of the gastrointestinal tract.

Thus introducing a certain types of derivatives or changing their position, it is possible to adjust antiradical properties of synthesised new thiazole derivatives and to predict their biological activity. It enables to create bioactive composite materials with nanostructured mineral matrices, including nanosilica.

Key words: antiradical activity, diphenylpicrylhydrazil, thiazole derivatives, nanosilica, *Saccharomyces cerevisiae* suspension.