

Поиск потенциальных антиоксидантов в ряду производных 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а, 8а-триазаацклопента[сd]азулена

Л.В.Савченкова, М.В.Оглоблина, А.В.Колесников, А.В.Глуценко,
А.М.Демченко, М.С.Акимова, В.В.Рокотянская

Луганский государственный медицинский университет, Национальный фармацевтический университет,
Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины
Луганск, Киев, Украина

В работе проведен скрининговый анализ антиоксидантной активности производных азулена на модели инициации цепных свободнорадикальных реакций в опытах *in vitro*. Показано, что из всех испытанных оригинальных соединений наиболее выраженной способностью угнетать генерацию активных форм кислорода и перспективным для дальнейшего исследования в качестве потенциального антиоксиданта является производное азулена — (2,5-диметоксифенил)-(4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаацклопента[сd]азулен-1-илметил)-амин под лабораторным шифром 9460. Весьма очевидной представляется целесообразность углубленного исследования данного соединения на моделях патологических состояний, основу патогенеза которых составляет нарушение прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза.

Ключевые слова: скрининговые исследования, антиоксиданты, производные азулена.

ВВЕДЕНИЕ

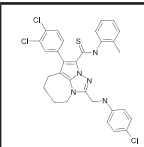
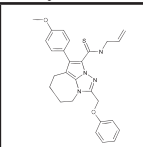
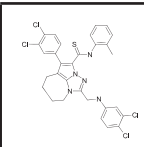
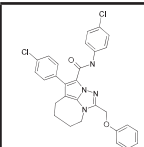
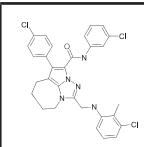
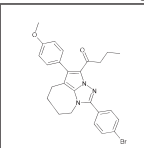
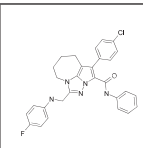
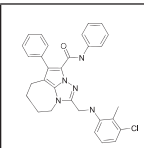
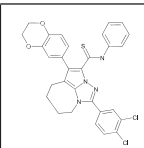
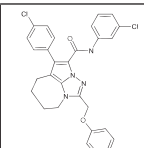
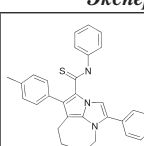
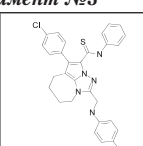
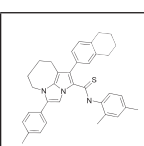
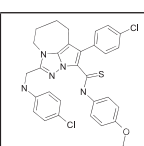
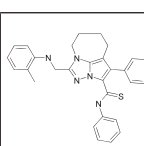
В настоящее время широко распространено мнение о том, что универсальной реакцией организма на действие экстремальных факторов среды является активация свободнорадикальных процессов, которую можно рассматривать как элемент неспецифического повреждения тканей, имеющий место при целом ряде патологических состояний [1-4]. Генерация актив-

ных форм кислорода, нарушение регуляции механизмов антирадикальной защиты, истощение эндогенной антиоксидантной системы, неуправляемая активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводит к нарушению структурной организации липидного бислоя биологических мембран, что влечет за собой нарушение важнейших клеточных функций [5, 6]. Неконтролируемые процессы липопероксидации вводят клетку в порочный круг нарушений гомеостаза и биоэнергетики, что приводит в конечном итоге к ее разрушению и гибели [1]. Исходя из этого становится очевидной целесообразность использования природных или нетоксичных синтетических антиоксидантов — ингибиторов свободнорадикального окисления (СРО) в качестве фармакотерапевтических средств при различных заболеваниях и патологических состояниях. Однако лимитирующим фактором применения существующих антиоксидантов в клинической практике является достаточно узкий ассортимент используемых препаратов, недостаточно изученный механизм их действия, а также отсутствие методических подходов, позволяющих оценить антиоксидантный потенциал последних и их безопасность для пациента. В этом плане поиск и изучение антиоксидантной активности вновь синтезированных органических соединений с целью защиты клетки и организма в целом от свободнорадикального повреждения является весьма актуальным направлением современной фармакологии.

Целью исследования было изучить и провести сравнительную оценку антиоксидантной активности среди вновь синтезированных производных 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаацклопента[сd]азулена в модельных опытах.

ТАБЛИЦА 1

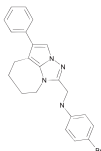
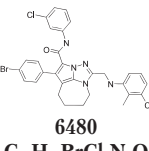
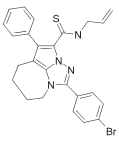
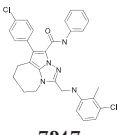
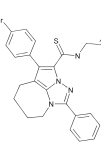
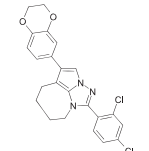
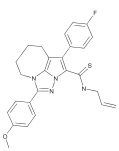
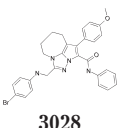
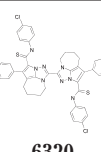
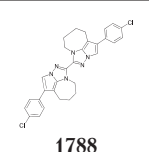
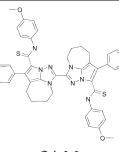
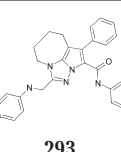
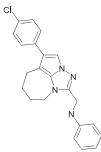
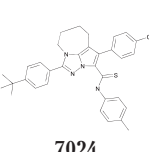
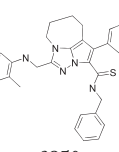
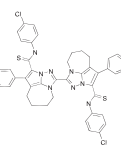
Показатели антиоксидантной активности изучаемых производных в экспериментах №1-3, $M \pm m$ (n=6)

Показатели	Исследуемые соединения						
	Контроль	α -токоферол	 7222 $C_{30}H_{26}Cl_3N_5S$	 750 $C_{27}H_{28}N_4O_2S$	 7215 $C_{30}H_{25}Cl_4N_5S$	 5000 $C_{29}H_{24}Cl_2N_4O_2$	 7212 $C_{30}H_{26}Cl_3N_5O$
Эксперимент №1							
Молекулярная масса			594,9982	472,6138	629,4433	531,4462	578,9336
ТБК-реактанты, нмоль/л	1153,80± 58,74	863,21± 18,02 $P_1 < 0,05$	1301,23± 71,81 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	916,62± 27,24 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	801,25± 19,23 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	846,12± 31,05 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	773,47± 57,49 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$
АОА, %	–	25,18± 1,56	- 10,18± 6,71 $P_1 < 0,05$	21,29± 5,06 $P_1 > 0,05$	30,55± 1,66 $P_1 > 0,05$	26,66± 2,69 $P_1 > 0,05$	32,96± 4,98 $P_1 > 0,05$
Эксперимент №2							
Показатели	Контроль	α -токоферол	 6097 $C_{26}H_{26}BrN_3O_2$	 6286 $C_{29}H_{25}ClFN_5O$	 7210 $C_{30}H_{28}ClN_5O$	 914 $C_{30}H_{24}Cl_2N_4O_2S$	 4999 $C_{29}H_{24}Cl_2N_4O_2$
Молекулярная масса			492,4200	514,0069	510,0436	575,5214	531,4462
ТБК-реактанты, нмоль/л	1991,37 ±30,11	1474,30 ±8,75 $P_1 < 0,05$	1461,48 ±51,81 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	1596,09 ±35,61 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	1307,64 ±72,52 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	1361,05 ±23,73 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	1540,53 ±53,62 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$
АОА, %		25,80 ±0,44	26,45 ±2,60 $P_1 > 0,05$	19,67 ±1,79 $P_1 < 0,05$	34,19 ±3,64 $P_1 < 0,05$	31,50 ±1,19 $P_1 < 0,05$	22,47 ±2,69 $P_1 > 0,05$
Эксперимент №3							
Показатели	Контроль	α -токоферол	 2939 $C_{30}H_{27}N_3S$	 2986 $C_{29}H_{25}BrClN_5S$	 2935 $C_{31}H_{29}N_3S$	 2987 $C_{31}H_{29}Cl_2N_5OS$	 3223 $C_{30}H_{29}N_5S$
Молекулярная масса			461,6338	590,9771	475,6609	590,5797	491,6631
ТБК-реактанты, нмоль/л	517,07 ±20,04	384,60 ±5,73 $P_1 < 0,05$	433,31 ±1,02 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	544,85 ±32,47 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	420,49 ±16,91 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	425,19 ±23,96 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	548,05 ±8,06 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$
АОА, %			15,50 ±2,00 $P_1 < 0,05$	-12,50 ±1,02 $P_1 < 0,05$	16,00 ±3,92 $P_1 > 0,05$	17,08 ±4,67 $P_1 > 0,05$	-6,87 ±1,57 $P_1 < 0,05$

Примечания: P_1 – достоверность различий в сравнении с контролем; P_2 – достоверность различий в сравнении с референтным препаратом.

ТАБЛИЦА 2

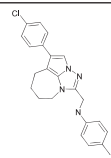
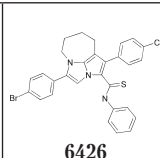
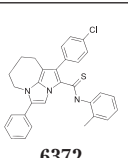
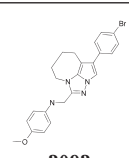
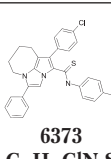
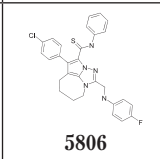
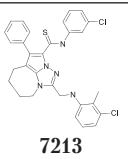
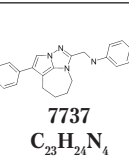
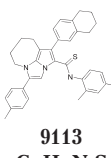
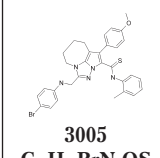
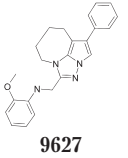
Показатели антиоксидантной активности изучаемых производных в эксперименте №4, 5, M±m (n=6)

Эксперимент №4						
Показатели	Контроль	α-токоферол	 339 C ₂₂ H ₂₁ BrN ₄	 6480 C ₃₀ H ₂₆ BrCl ₂ N ₅ O	 2343 C ₂₅ H ₂₃ BrN ₄ S	 7217 C ₃₀ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O
Молекулярная масса			421,3435	623,3846	491,4569	544,4886
ТБК-реактанты, нмоль/л	1549,08±80,07	1126,02±23,26 P ₁ <0,05	688,00±8,54 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	1811,89±62,60 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	1600,36±12,99 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05	1006,37±41,96 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
АОА, %		25,41±0,35	55,27±0,55 P ₁ <0,05	- 16,38±4,91 P ₁ <0,05	- 4,02±0,84 P ₁ <0,05	34,58±2,72 P ₁ <0,05
Показатели			 1521 C ₂₅ H ₂₃ BrN ₄ S	 4334 C ₂₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	 6489 C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ OS	 3028 C ₃₀ H ₂₈ BrN ₅ O ₂
Молекулярная масса			491,4569	440,3328	460,5777	570,4940
ТБК-реактанты, нмоль/л			899,54±31,99 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	1012,78±25,42 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	1021,31±27,82 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	1301,27±79,44 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
АОА, %			41,52±2,09 P ₁ <0,05	34,16±1,65 P ₁ <0,05	33,61±1,80 P ₁ <0,05	16,38±4,91 P ₁ >0,05
Эксперимент №5						
Показатели	Контроль	α-токоферол	 6320 C ₄₄ H ₃₆ Cl ₂ N ₈ S ₂	 1788 C ₃₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₆	 6144 C ₄₈ H ₄₆ N ₈ O ₂ S ₂	 293 C ₂₉ H ₂₆ BrN ₅ O
Молекулярная масса			811,8651	541,4879	831,0822	540,4675
ТБК-реактанты, нмоль/л			655,92±1,16 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	726,46±25,78 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05	651,68±29,49 P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	647,41±7,21 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
АОА, %			20,05±1,42 P ₁ <0,05	11,45±3,14 P ₁ <0,05	20,57±3,59 P ₁ >0,05	21,09±0,87 P ₁ <0,05
Показатели			 7746 C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄	 7024 C ₃₃ H ₃₃ ClN ₄ S	 6850 C ₃₁ H ₃₀ ClN ₅ S	 6143 C ₄₆ H ₄₀ Cl ₂ N ₈ S ₂
Молекулярная масса			376,8925	553,1748	540,1353	839,9193
ТБК-реактанты, нмоль/л			950,81±38,94 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	625,36±30,69 P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	678,78±39,50 P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	854,66±9,74 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05
АОА, %			- 15,88±4,74 P ₁ <0,05	25,0±3,74 P ₁ >0,05	27,50±2,07 P ₁ >0,05	- 4,16±1,18 P ₁ <0,05

Примечания: P₁ – достоверность различий в сравнении с контролем; P₂ – достоверность различий в сравнении с референтным препаратом.

ТАБЛИЦА 3

Показатели антиоксидантной активности изучаемых производных в эксперименте №6, 7, $M \pm m$ ($n=6$)

Эксперимент №6						
Показатели	Контроль	α -токоферол	 7738 $C_{23}H_{23}ClN_4$	 6426 $C_{29}H_{23}BrClN_3S$	 6372 $C_{30}H_{26}ClN_3S$	 3093 $C_{23}H_{23}BrN_4O$
Молекулярная масса			390,9196	560,9478	496,0788	451,3700
ТБК-реактанты, нмоль/л		220,07 \pm 3,93 $P_1 < 0,05$	209,39 \pm 7,15 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	363,23 \pm 4,27 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	252,12 \pm 4,27 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	269,22 \pm 5,23 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
АОА, %		25,36 \pm 1,33	28,98 \pm 2,42 $P_1 > 0,05$	-23,18 \pm 1,44 $P_1 < 0,05$	14,49 \pm 1,45 $P_1 < 0,05$	8,69 \pm 1,77 $P_1 < 0,05$
Показатели	Контроль	α -токоферол	 6373 $C_{31}H_{28}ClN_3S$	 5806 $C_{29}H_{25}ClFN_3S$	 7213 $C_{30}H_{27}Cl_2N_3S$	 7737 $C_{23}H_{24}N_4$
Молекулярная масса			510,1059	530,0715	560,5532	356,4745
ТБК-реактанты, нмоль/л			211,53 \pm 8,59 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	252,12 \pm 5,40 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	237,17 \pm 14,33 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	200,84 \pm 4,27 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
АОА, %			28,26 \pm 2,91 $P_1 > 0,05$	14,49 \pm 1,83 $P_1 < 0,05$	19,56 \pm 4,86 $P_1 > 0,05$	31,88 \pm 1,44 $P_1 < 0,05$
Эксперимент №7						
Показатели	Контроль	α -токоферол	 9113 $C_{36}H_{37}N_3S$	 3005 $C_{31}H_{30}BrN_5OS$	 9627 $C_{23}H_{24}N_4O$	
Молекулярная масса			543,7804	600,5856	372,4739	
ТБК-реактанты, нмоль/л	779,88 \pm 24,19	572,62 \pm 4,27 <0,05	474,34 \pm 25,21 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	386,73 \pm 34,62 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	367,51 \pm 9,16 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	
АОА, %		25,55 \pm 0,55	38,33 \pm 3,27 $P_1 < 0,05$	49,72 \pm 4,5 $P_1 < 0,05$	52,22 \pm 1,19 $P_1 < 0,05$	

Примечания: P_1 – достоверность различий в сравнении с контролем; P_2 – достоверность различий в сравнении с референтным препаратом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ

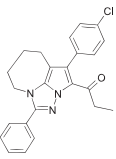
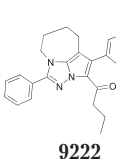
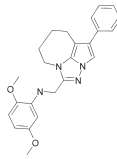
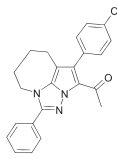
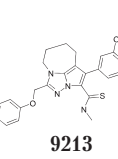
В скрининговой серии исследований использовались 47 оригинальных соединений производных 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазациклопента [cd]азулена. Антиоксидантная активность (АОА) оригинальных соединений в опытах *in vitro* определяли согласно методических рекомендаций ГФЦ МЗ Украины с использованием метода неферментативного иницирования ПОЛ [7]. В ка-

честве препарата сравнения использовали классический антиоксидант – α -токоферола ацетат [1, 8].

При оценке АОА исследуемых азуленов методом неферментативного иницирования ПОЛ в качестве субстрата использовали суспензию яичных липопротеидов. Испытуемые вещества добавляли к суспензии в концентрации 10^{-3} моль/л. Свободнорадикальную реакцию иницировали 0,7% раствором $FeSO_4 \cdot 7H_2O$. Исследования проводили через 30 минут с момента индукции сво-

ТАБЛИЦА 4

Показатели антиоксидантной активности изучаемых производных в эксперименте №8, M±m (n=6)

Эксперимент №8							
Показатели	Контроль	α-токоферол	 9219 C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O	 9222 C ₂₅ H ₂₄ ClN ₃ O	 9460 C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂	 9220 C ₂₄ H ₂₂ ClN ₃ O	 9213 C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₃ S
Молекулярная масса			389,8884	417,9425	402,5004	403,9154	476,6021
ТБК-реактанты, нмоль/л	516,60±7,63	384,60±5,73 P ₁ <0,05	465,79±9,16 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	429,47±12,71 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	7,06±1,85 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	450,83±9,60 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	451,90±3,21 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
АОА, %		25,40±1,19	32,08±1,63 P ₁ <0,05	16,95±2,47 P ₁ <0,05	98,66±0,36 P ₁ <0,05	12,08±1,87 P ₁ <0,05	11,87±0,62 P ₁ <0,05

Примечания: P₁ – достоверность различий в сравнении с контролем; P₂ – достоверность различий в сравнении с референтным препаратом.

боднорадикального окисления. При этом цепную реакцию останавливали внесением в систему 25% раствора трихлоруксусной кислоты, содержащей 2,5 мг/100 мл трилона Б, необходимого для связывания Fe²⁺ [7].

Интенсивность протекания процессов ПОЛ в модельной системе оценивали по концентрации ТБК-реактантов с учетом коэффициента молярной экстинкции, а АОА (%) определяли по формуле [7] АОА=(D_к-D_о)/D_к·100%, где D_к – содержание ТБК-реактантов в контрольной пробе, нмоль/л; D_о – содержание ТБК-реактантов в опытной пробе, нмоль/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в эксперименте результаты определения АОА производных 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазадициклопента[сd]азулена, в модельных опытах в условиях Fe²⁺-индуцированного ПОЛ представлены в табл. 1-4, из которых видно, что из 47 изученных соединений, разной степени выраженности способность угнетать генерацию свободных радикалов проявили 39 соединений. Соединения под шифрами 7222; 6480; 2343; 7746; 6143; 6426; 2986 и 3223 проявили прооксидантный эффект, АОА которых составляет -10,18%; -16,38%; -4,02%; -15,88%; -4,16%; -23,18%; -12,50% и -6,87, соответственно.

Уровень ТБК-активных продуктов к 30-й минуте наблюдения оказался лишь незначительно выше показателей, регистрируемых в контроле

и, что немаловажно, был в 1,2-2,9 раза ниже показателя АОА препарата сравнения α-токоферола ацетата, что можно расценивать как проявление слабо выраженных антиоксидантных свойств указанных производных 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазадициклопента[сd]азулена.

Несколько более высокую АОА проявили субституенты под шифрами 7215; 7212; 7210; 914; 4334; 7217; 6489; 9113; 7737 и 9219. При этом уровень ТБК-активных продуктов в модельной системе в 1,4-1,6 раза ниже (P<0,05), чем в контроле. В то же время следует отметить, что АОА анализируемых жирорастворимых соединений в 1,2-1,5 раза превышает таковую, регистрируемую при внесении в модельную систему классического жирорастворимого антиоксиданта – α-токоферола ацетата – на протяжении всего периода исследования. Сопоставимую по выраженности эффекта с препаратом сравнения (витамин Е) АОА проявляют соединения под лабораторными шифрами 5000; 6097; 7024; 6850; 7738; 6373.

При анализе полученных в эксперименте данных особое внимание обращает на себя то обстоятельство, что на модели неферментативного инициирования СРО наиболее высокий антиоксидантный потенциал выявлен при внесении в модельную систему соединений под лабораторными шифрами 1521; 3005; 9627; 339 и 9460, которые к 30-й минуте исследования снижают уровень ТБК-реактантов в системе на 41,4%; 50,4%; 52,8%; 55,5% и 98,6% соответственно в сравнении с контрольной серией. При этом данные со-

єдинення статистически достовірно ($P < 0,05$) оказують бiльш виражений антиоксидантний ефект в порівнянні з показателями, реєструєми у референтного препарату. При цьому єдинення під лабораторним шифром 9460 перевищує по досліджуємої активності токоферолу ацетату в 3,8 рази.

Таким образом, на моделі неферментативного Fe^{2+} -індуцированного СРО встановлено, що з усіх досліджених похідних азолена найбільш високої антиоксидантної активності володіє єдинення під лабораторним шифром 9460, структурною особливістю якого є наявність в його молекулі 4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-тріазоциклопента[сd]азуленової системи і залишку 2,5-диметоксифеніламіну.

Для наочності оцінки АОА найбільш активних єдинень в порівняльному аспекті дані представлені на малюнку, з якого випливає, що здатність гасити продукцію ТБК-реагентів в моделі системі найбільш яскраво реалізується при використанні єдинень 9627; 339 і 9460.

На основі отриманого в поточній серії моделі скринінгових досліджень результату представляється можливим судити про передбачуєму фармакофорі — 4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-тріазоциклопента[сd]азуленовому фрагменті при одночасній наявності залишку 2,5-диметокси-феніламіну, які можуть відповідати за реалізацію антирадикальної активності єдинень під шифром 9460.

ВИВОД

Проведений в порівняльному аспекті аналіз антиоксидантної активності похідних азолена на моделі ініціації ланцюгових вільнорадикальних реакцій в моделі спроб дозволяє в достаточній ступені впевнено утвердити, що з усіх досліджених оригінальних єдинень найбільш перспективним для подальшого дослідження є похідне азолена — (2,5-диметоксифеніл)-(4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-тріазоциклопента[сd]азулен-1-ілметил)-амін, володіє вираженою антиоксидантної активністю з антирадикальними властивостями. Враховуючи ключову роль антирадикальних властивостей антиоксидантів в підтримці окислювального гомеостазу, дуже очевидною представляється цілесобразність углибоженого дослідження єдинень 9460 на різних моделях патологічних, в т.ч. екстремальних станів, основу патогенезу яких

є порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии: в 2 ч. / В.А.Барабой, Д.А.Сутковой. — К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. — 406 с.
2. Беленічев І.Ф. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації / І.Ф.Беленічев, Є.Л.Левицький, С.І.Коваленко // Сучасні проблеми токсикології. — 2002. — №4. — С.9-14.
3. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И.Гусев, В.И.Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
4. Щербатых Ю.В. Психология стресса и методы коррекции / Ю.В.Щербатых. — С.-Пб.: Питер, 2007. — 256 с.
5. Оковитый С.В. Антигипоксанты / С.В.Оковитый, А.В.Смирнов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2001. — Т.64, №3. — С. 76-80.
6. Бархатов Д.Ю. Гемодинамический резерв (аналитический обзор) / Д.Ю.Бархатов, Д.Н.Джибладзе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2005. — №13. — С.63-69.
7. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у досліді *in vitro*: метод рек. / Ю.І.Губський, В.В.Дунаєв, І.Ф.Беленічев [та ін.]. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. — 26 с.
8. Комплексная оценка антиоксидантной активности *in vitro* производных (3,4-дигидрохиназлон-4-ил-3)- $\alpha(\beta)$ -карбоновых кислот / И.Ф.Беленічев, С.И.Коваленко, И.А.Мазур [и др.] // Фармаком. — 1995. — №5-6. — С. 40-43.

Л.В.Савченкова, М.В.Оглоблина, О.В.Колесников, А.В.Глуценко, А.М.Демченко, М.С.Акімова, В.В.Рокотянська. Пошук потенційних антиоксидантів у ряді похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-тріазоциклопента[сd]азулену. Луганськ, Київ, Україна.

Ключові слова: скринінгові випробування, антиоксиданти, похідні азолена.

Проведено скринінговий аналіз антиоксидантної активності похідних азолена на моделі ініціації ланцюгових вільнорадикальних реакцій у досліді *in vitro*. Показано, що з усіх випробуваних оригінальних сполук найбільш вираженою здатністю пригнічувати генерацію активних форм кисню та перспективним для подальшого дослідження в якості потенційного антиоксиданту є похідне азолена — (2,5-диметоксифеніл)-(4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-тріазоциклопента[сd]азулен-1-ілметил)-амін під лабораторним шифром 9460. Очевидною є доцільність поглибленого дослідження

данного з'єднання на моделях патологічних станів, основу патогенезу яких становить порушення про-оксидантно-антиоксидантного гомеостазу.

L.V.Savchenkova, M.V.Ogloblina, A.V.Kolesnikov, A.V.Glushchenko, A.M.Demchenko, M.S.Akimova, V.V.Rokotyanskaya. Findings of potential antioxidants among derivatives 5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[cd]azulene. Lugansk, Kyiv, Ukraine.

Key word: screening research, antioxidant, derivatives of azulene.

We have made screening analysis of antioxidant activity of derivatives of azulene on the mod-

el of initiation of chain free-radical reactions in the experiments in vitro. It was shown that in all tested compounds the most original pronounced ability to inhibit the generation of reactive oxygen species and promising for further investigation as a potential antioxidant is derivative of azulene — (2,5-dimethoxyphenyl)-(4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[cd]azulene-1-ylmethyl)-amine under laboratory codes 9460. It is obvious to be useful in-depth study of this compound in models of pathological states, the basis of the pathogenesis of which constitutes a violation of prooxidant-antioxidant homeostasis.

Надійшла до редакції 20.01.2010 р.