



Перспективи пошуку нових антиоксидантів серед тiazоловмісних гетероциклів: сучасний стан і напрями розвитку

Т. І. Чабан^{id}A,B,D, М. І. Лелюх^{id}B,C,D, У. Б. Чуловська^{id}B,C,E, І. Г. Чабан^{id}C,D,E, В. В. Огурцов^{id}A,C,F

Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – систематизувати сучасні дані фахової літератури щодо механізмів антиоксидантної дії та перспектив структурного вдосконалення тiazоловмісних сполук, що дасть змогу окреслити ключові напрями подальших досліджень у цій сфері.

Матеріали і методи. Інформаційно-аналітичну основу роботи сформовано шляхом систематизованого пошуку наукових публікацій у міжнародних базах даних Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed / MEDLINE та Google Scholar за період 2011–2026 рр. із пріоритетом досліджень на останні 5 років. До аналізу включили повнотекстові оригінальні дослідження з кількісним оцінюванням антиоксидантної активності та роботи із SAR/QSAR-аналізом. Узагальнення здійснили із застосуванням системного, порівняльного та контент-аналізу для встановлення закономірностей «структура – активність» і визначення перспектив структурної оптимізації тiazоловмісних сполук відповідно до чинних вимог до оглядових досліджень.

Результати. Антиоксиданти відіграють важливу роль у профілактиці та лікуванні захворювань, що пов'язані з оксидативним стресом, включаючи серцево-судинні, нейродегенеративні та онкологічні патології. Незважаючи на широкий спектр природних і синтетичних антиоксидантів, їхня терапевтична ефективність обмежена через низьку біодоступність, нестійкість у біологічних середовищах і можливу токсичність. Гетероциклічні сполуки з тiazольним фрагментом показали значний потенціал як антиоксиданти завдяки здатності захоплювати вільні радикали, хелатувати метали та стабілізувати активні форми кисню. Узагальнено сучасні дані щодо синтезу, механізмів дії, методів оцінювання антиоксидантної активності та перспектив структурного удосконалення гетероциклів. Запропоновано критичний аналіз чинних підходів та визначено ключові напрями для наступних досліджень з використанням мультидисциплінарних стратегій.

Висновки. Тiazоловмісні гетероцикли формують широкий спектр структурних систем, які відрізняються за електронною будовою та механізмами антиоксидантної дії. Крім того, підвищення антиоксидантної активності досягають через введення електронодонорних замісників, фенольних фрагментів і комбінування з іншими гетероциклічними системами, що дає змогу створювати мультифункціональні молекули з потенційно високою терапевтичною цінністю.

Ключові слова: тiazоловмісні гетероцикли, антиоксиданти, залежність «структура – активність».

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 2(51). С. 195-207

Prospects for the search for new antioxidants among thiazole-containing heterocycles: current status and development directions

T. I. Chaban, M. I. Lelyukh, U. B. Chulovska, I. H. Chaban, V. V. Ogurtsov

The aim of work: to systematize current literature data on the mechanisms of antioxidant action and prospects for structural improvement of thiazole-containing compounds, which will allow us to outline key directions of further research in this area.

Materials and methods: The information-analytical framework of this study was established through a systematic search of scientific publications in the international databases Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed / MEDLINE, and Google Scholar, covering the period 2011–2026, with particular emphasis on studies published within the last five years. Full-text original research articles reporting quantitative evaluation of antioxidant activity, as well as studies involving SAR/QSAR analysis, were included in the review. Data synthesis was performed using systematic, comparative, and content analysis approaches to identify structure – activity relationships and to define prospects for the structural optimization of thiazole-containing compounds in accordance with current standards for review articles.

Results. Antioxidants play an important role in the prevention and treatment of diseases associated with oxidative stress, including cardiovascular, neurodegenerative and oncological pathologies. Despite a wide range of natural and synthetic antioxidants, their therapeutic efficacy is limited due to low bioavailability, instability in biological media and possible toxicity. Thiazole-containing heterocyclic compounds have shown significant potential as antioxidants due to their ability to scavenge free radicals, chelate metals and stabilize reactive oxygen

ARTICLE INFO



UDC 547.789:615.277(048.8)
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.2.352236

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(2):195-207

Keywords: thiazole-containing heterocycles, antioxidants, structure – activity relationship.

Received: 16.02.2026 // Revised: 15.04.2026 // Accepted: 23.04.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

species. This review summarizes current data on the synthesis, mechanisms of action, methods for assessing antioxidant activity and prospects for structural improvement of thiazole-containing heterocycles. A critical analysis of existing approaches is proposed and key directions for further research using multidisciplinary strategies are identified.

Conclusions. Thiazole-containing heterocycles form a wide range of structural systems that differ in electronic structure and mechanisms of antioxidant action. In addition, increased antioxidant activity is achieved through the introduction of electron-donating substituents, phenolic fragments and combination with other heterocyclic systems, which allows the creation of multifunctional molecules with potentially high therapeutic value.

Keywords: thiazole-containing heterocycles, antioxidants, structure – activity relationship.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(2):195-207

Оксидативний стрес є одним із ключових механізмів, що лежить в основі патогенезу численних хронічних захворювань, включаючи серцево-судинні патології, нейродегенеративні розлади, метаболічні синдроми й онкологічні захворювання [1,2,3].

У нормі реактивні форми кисню (ROS) та реактивні азотисті сполуки (RNS) беруть участь у фізіологічних процесах, зокрема в передачі сигналів, імунній відповіді та регуляції клітинного метаболізму. Проте їх надмірне накопичення призводить до пошкодження ліпідів, білків, нуклеїнових кислот і клітинних органел, що зумовлює порушення функціонування тканин і органів [4,5]. У зв'язку з цим антиоксиданти, які здатні нейтралізувати ROS/RNS або запобігати їх утворенню, визначають як важливий інструмент профілактики та терапії багатьох захворювань.

Останніми десятиліттями значно посилюється науковий інтерес до антиоксидантів, що пов'язано з поширенням хронічних захворювань і старінням населення, а також з розумінням ролі оксидативного стресу в їх прогресуванні. Природні антиоксиданти, зокрема поліфеноли, вітаміни (С, Е) та каротиноїди, широко досліджують і застосовують у харчовій промисловості, фармакології та косметології. Однак їхня ефективність часто обмежується низькою біодоступністю, швидким метаболізмом, нестабільністю в організмі, а також несприятливими фармакокінетичними властивостями [6,7,8]. Крім того, у певних умовах природні антиоксиданти можуть виявляти прооксидантні властивості або взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, що знижує їхню клінічну ефективність і безпеку [9,10]. Отже, доцільним є створення нових антиоксидантів із покращеними фармакологічними характеристиками, що можуть забезпечити стабільний захист від оксидативних ушкоджень у різних біологічних системах.

Сучасна фармацевтична хімія активно шукає такі сполуки шляхом застосування мультидисциплінарних стратегій, що включають синтез нових хімічних скелетів, моделювання структури – активності (QSAR), а також оцінювання біологічної активності в широкому спектрі тестів. У цьому контексті гетероциклічні системи є особливо перспективними, оскільки їхня структура дає змогу тонко налаштувати електронні, просторові та фізико-хімічні властивості молекул. Тіазоловімісні сполуки завдяки своєму п'ятичленному каркасу з атомами сірки й азоту мають унікальні електронні характеристики, що сприяють стабілізації радикальних проміжних продуктів і підсилюють здатність до радикального захоплення

[11,12]. Ця особливість робить їх потенційними кандидатами для розробки нових антиоксидантів, які можуть перевершувати за ефективністю традиційні природні та синтетичні аналоги.

Особливий інтерес у контексті антиоксидантної хімії викликають тіазолідин-2-они та їхні похідні. Тіазолідин-2-он – гетероциклічний каркас, який поєднує електродонорні й акцепторні властивості, що дає змогу ефективно стабілізувати радикали та сприяє перерозподілу електронної густини в молекулі. Крім того, ці сполуки характеризуються високою хімічною гнучкістю, і тому можна здійснювати структурні модифікації для оптимізації біологічної активності. У фаховій літературі описано численні приклади похідних тіазолідин-2-онів, що мають не лише антиоксидантну, але й протизапальну, антимікробну, протипухлинну та інші види біологічної активності [13,14,15]. Це дає підстави для розробки мультифункціональних агентів, які можуть одночасно впливати на кілька патогенетичних ланок захворювань, що зумовлені оксидативним стресом.

Незважаючи на значний прогрес у синтезі та первинному оцінюванні антиоксидантної активності тіазоловімісних сполук, у науковій літературі залишається недостатньо систематизованих даних щодо кореляції структури й активності (SAR), механізмів дії та перспектив трансляції *in vitro* результатів в *in vivo* моделі. Ба більше, питання фармакокінетики, метаболічної стабільності та токсикологічної безпеки таких сполук часто вивчають фрагментарно або в межах окремих досліджень, що обмежує їхню практичну цінність. Тому продовження розвитку цього напрямку потребує інтегрованого підходу, що включає синтез нових похідних, комплексне оцінювання антиоксидантної активності, QSAR-аналіз, а також дослідження механізмів дії на молекулярному рівні.

Крім того, зауважимо, що сучасні підходи до оцінювання антиоксидантної активності мають враховувати не лише радикал-сповільнювальні властивості, але й здатність молекул впливати на ендогенні антиоксидантні системи. Найновіші дослідження свідчать, що багато сполук мають значну антиоксидантну дію через індукцію або регуляцію ферментів (наприклад, супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази), а також через модулювання сигнальних шляхів, пов'язаних із запаленням та апоптозом [16,17,18]. Отже, перспективні антиоксиданти мають бути здатні не лише нейтралізувати вільні радикали, але й впливати на внутрішні механізми захисту клітин.

Враховуючи це, актуальність пошуку нових антиоксидантів серед тіазоловмісних гетероциклів зумовлена не лише потребою в ефективніших і безпечних агентах, але й потенціалом цього класу сполук стати основою для створення мультифункціональних фармакологічних засобів.

Мета роботи

Систематизувати сучасні дані фахової літератури щодо механізмів антиоксидантної дії та перспектив структурного вдосконалення тіазоловмісних сполук, що дасть змогу окреслити ключові напрями подальших досліджень у цій сфері.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – інформаційні наукові джерела щодо механізмів антиоксидантної дії, кореляції залежності «структура – дія» та напрямів структурного удосконалення тіазоловмісних сполук. Під час роботи застосовано комплексний підхід, що поєднував цілеспрямований інформаційний пошук у провідних міжнародних наукових базах даних з наступним системним і контент-аналізом відібраних джерел.

Системний аналіз забезпечив структуроване оцінювання результатів досліджень, враховуючи методологію, тип експериментальних моделей і способи визначення антиоксидантної активності, а контент-аналіз дав змогу виокремити повторювані наукові концепти, фармакофорні фрагменти та характерні структурні модифікації, що впливають на біологічну дію.

Наступне узагальнення та порівняльне оцінювання отриманих даних сприяли виявленню ключових закономірностей «структура – активність», визначенню ролі електронних і просторових факторів у формуванні антиоксидантного потенціалу, а також формуванню науково обґрунтованих напрямів структурної оптимізації тіазоловмісних сполук відповідно до чинних методологічних вимог до підготовки оглядових досліджень.

Результати

Хімічна класифікація тіазоловмісних гетероциклів, які досліджували як антиоксиданти. Тіазоловмісні гетероцикли становлять важливий клас органічних сполук, які широко застосовують у фармацевтичній хімії. Завдяки специфічній електронній структурі, що виникає через наявність атомів сірки й азоту у п'ятичленному циклі, ці сполуки мають здатність до стабілізації радикальних проміжних форм і беруть участь у реакціях переносу електронів і протонів [19,20]. Такі властивості є ключовими для антиоксидантної активності, оскільки дають змогу молекулам ефективно нейтралізувати реактивні форми кисню (ROS) і переривати ланцюгові процеси перекисного окиснення ліпідів [21,22].

Сучасні підходи до дизайну антиоксидантів орієнтовані на створення молекул зі збалансованими фізико-хімічними та біологічними властивостями: висока радикал-спо-

вільнювальна активність, низька токсичність, хороша біодоступність і стабільність. Тіазольний каркас є перспективною платформою для таких розробок, оскільки він легко зазнає функціоналізації в різних положеннях циклу, що дає змогу отримувати серії похідних із різним механізмом дії та спектром біологічних ефектів [23,24,25].

Базові тіазоли та їхні похідні. Тіазол як базова гетероциклічна система має обмежену антиоксидантну активність, якщо не містить додаткових функціональних груп. Проте введення електронодонорних замісників (гідроксильних, амініних, метоксильних) суттєво підвищує здатність до захоплення радикалів. В окремих роботах показано, що похідні тіазолу з фенольними групами характеризуються високою груповою активністю у DPPH-тестах ($IC_{50} = 25,29\text{--}42,14 \mu\text{M}$, що було кращим за аскорбінову кислоту ($IC_{50} = 53,49 \mu\text{M}$) та тролокс ($IC_{50} = 38,01 \mu\text{M}$)) і ABTS ($IC_{50} = 2,50 \div 11,54 \mu\text{M}$, для тролоксу $IC_{50} = 15,87 \mu\text{M}$), що свідчить про механізм, пов'язаний із передачею водню (НАТ) та переносом електронів (SET) [12,26].

Окрім радикал-сповільнювальної активності, окремі тіазольні похідні мають значний потенціал у тесті FRAP (відношення активності сполуки / аскорбінова кислота = 74,29–85,03 %; сполуки / тролокс – 110,36–192,01 %), що свідчить про їхню здатність бути донорами електронів у редокс-системах. Це особливо важливо в аспекті терапевтичної перспективи, оскільки в організмі антиоксиданти мають не лише «поглинати» радикали, але й відновлювати окисовані біомолекули, забезпечуючи стійкість до окислативного стресу [11,27].

Важливим аспектом є також можливість створення тіазольних похідних із додатковими фармакологічними властивостями, що дає змогу отримувати мультифункціональні агенти. Наприклад, окремі тіазол-гібриди, що містять тріазольні або інші азольні фрагменти, мають одночасно антиоксидантну й антимікробну активність, що є перспективним під час розроблення комплексних терапевтичних агентів [28,29].

Тіазолідин-4-они як карбонільні антиоксиданти. Тіазолідин-4-они є окремою підгрупою гетероциклів, де карбонільна функція в циклі суттєво впливає на електронну структуру та реакційну здатність молекули. Наявність карбонільної групи підсилює здатність до стабілізації радикальних форм, а також відкриває можливості для утворення внутрішніх водневих зв'язків, що сприяє делокалізації електронів і підвищенню антиоксидантної активності.

У низці праць показано, що серед похідних тіазолідин-4-онів із фенольними та гідроксильними замісниками ідентифіковано окремі сполуки, що характеризуються значною антиоксидантною активністю у DPPH (% поглинання вільних радикалів = 89,61–92,55 %; для аскорбінової кислоти та тролоксу становить 77,20 % та 73,62 % відповідно), ABTS (% поглинання = 58,27–70,66; для тролоксу – 54,35 %) та FRAP (співвідношення активності (%) до аскорбінової кислоти становить 71,22–104,75)

тест-системах [14,30,31]. Це підтверджує їхній потенціал як мультифункціональних антиоксидантів, що можуть і поглинати радикали, й інгібувати ліпідну пероксидацію; це є ключовим механізмом захисту клітинних мембран від оксидативного ушкодження.

Особливу увагу привертають 5-заміщені тіазолідин-4-они, де зміна природи замісника (ароматичні, гетероароматичні, алкільні) дає змогу коригувати антиоксидантну активність і фізико-хімічні параметри (розчинність, стабільність, біодоступність). У таких сполуках часто визначають взаємозв'язок між електронною природою замісника й активністю: електронодонорні групи підвищують радикал-сповільнювальну здатність, а електроноакцепторні групи можуть знижувати її, але водночас підвищувати селективність щодо певних ROS [32,33,34].

Гібридні та мультифункціональні тіазольні структури. В останні роки відбувається посилення наукового інтересу до гібридних молекул, де тіазольний фрагмент поєднаний з іншими біологічно активними каркасами (тріазоли, піримідини, піразоли, халкони). Такий підхід дає змогу створювати «мультифункціональні» агенти, що поєднують антиоксидантну активність з іншими фармакологічними властивостями: протимікробною, протизапальною або протипухлинною [28,35,36,37].

У гібридних структурах важливим є не лише сумарний ефект, але й синергетична взаємодія між фрагментами, що може призводити до посилення антиоксидантної активності порівняно з окремими компонентами (табл. 1). Так, у низці праць показано, що поєднання тіазольного ядра з поліфенольними системами (наприклад, кумаринами або флавоноїдами) дає змогу досягати значного підвищення активності у DPPH-тестах (значення IC_{50} перебували в діапазоні 23,84–33,49 μM , для аскорбінової кислоти – 50,17 μM , для тролоксу – 36,69 μM) та ABTS (значення IC_{50} = 7,06–14,04 μM , для тролоксу – 16,57 μM), що підтверджує концепцію «гібридних антиоксидантів» як перспективного напрямку [12,38,39].

Крім того, гібридизація відкриває можливості для отримання молекул із комбінованими властивостями. Так, антиоксидантна активність може поєднуватися з інгібуванням ферментів (наприклад, ацетилхолінестерази або ксантиноксидази), що є важливим під час розробки препаратів проти нейродегенеративних захворювань [45,46,47]. Такий підхід відповідає сучасній парадигмі «мультифункціональних» препаратів, де одна молекула одночасно впливає на кілька патофізіологічних ланок.

У перспективі гібридні тіазольні структури можуть бути використані не лише як окремі антиоксиданти, але й як молекулярні моделі для розробки нових класів фармакологічно активних агентів, що можуть забезпечувати комплексний захист клітин від оксидативного стресу, запалення та метаболічних порушень.

Механізми антиоксидантної дії тіазоловмісних гетероциклів. У сучасній фармакології антиоксиданти визначають не лише як «поглиначі» радикалів, але й як молекули, здатні модулювати сигнальні шляхи, фермента-

тивні каскади та генетичні механізми, що лежать в основі оксидативного стресу. У цьому контексті тіазоловмісні гетероцикли є перспективною платформою для створення мультифункціональних агентів, оскільки їхня структура дає змогу поєднувати радикал-сповільнювальну активність з іншими терапевтичними властивостями, наприклад протизапальною або нейропротекторною [48,49,50].

Однією з ключових особливостей тіазольних систем є здатність до передачі електронів через π -кон'юговані фрагменти, що забезпечує стабілізацію радикальних проміжних форм. Це важливо для реалізації механізму SET (single electron transfer), коли антиоксидант віддає електрон радикалу, утворюючи стабільний катіон-радикал. В окремих дослідженнях показано, що наявність електронодонорних груп (гідрокси, метокси) значно підвищує ймовірність SET-реакції, а також підвищує загальну редокс-активність молекули [51,52].

Механізм HAT (hydrogen atom transfer) залишається ключовим для тих сполук, що здатні легко віддавати протони, як-от фенольні або тіольні групи. У цьому випадку антиоксидант віддає атом водню пероксидному радикалу, перетворюючи його на менш реакційно здатну сполуку, а сам антиоксидант перетворюється на стабільний радикал, який не може продовжувати ланцюг реакції [53,54]. Такий механізм характерний для багатьох фенольних похідних тіазолу, що мають високі показники в DPPH / ABTS-тестах [11,31].

Переривання ланцюгових реакцій ліпідної пероксидації. Однією з найнебезпечніших форм оксидативного ушкодження є перекисне окиснення ліпідів, що призводить до дестабілізації клітинних мембран, порушення бар'єрних функцій та активації запальних каскадів. Тіазольні антиоксиданти можуть ефективно переривати ці процеси, виконуючи роль «ланцюгових інгібіторів».

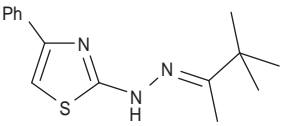
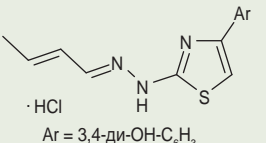
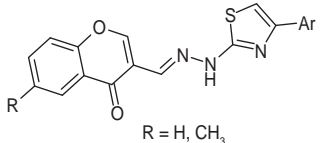
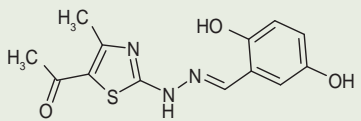
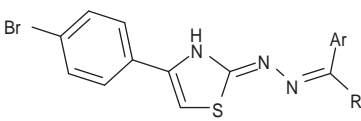
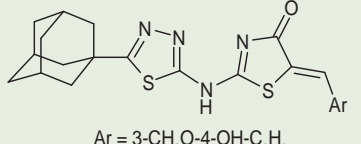
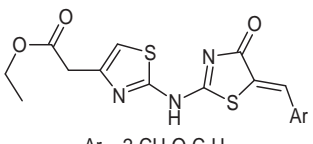
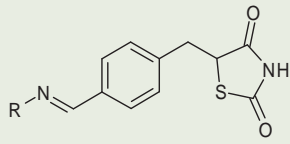
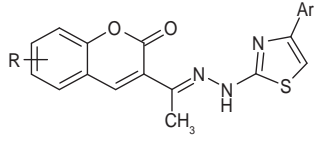
У модельованих системах ліпідної пероксидації показано, що тіазолідини з гідроксильними або фенольними замісниками можуть значно знижувати рівень TBARS, що є прямим індикатором інгібування ліпідної пероксидації [30,55]. Це робить їх перспективними кандидатами для захисту мембранних структур у клітинах, що перебувають під дією оксидативного стресу.

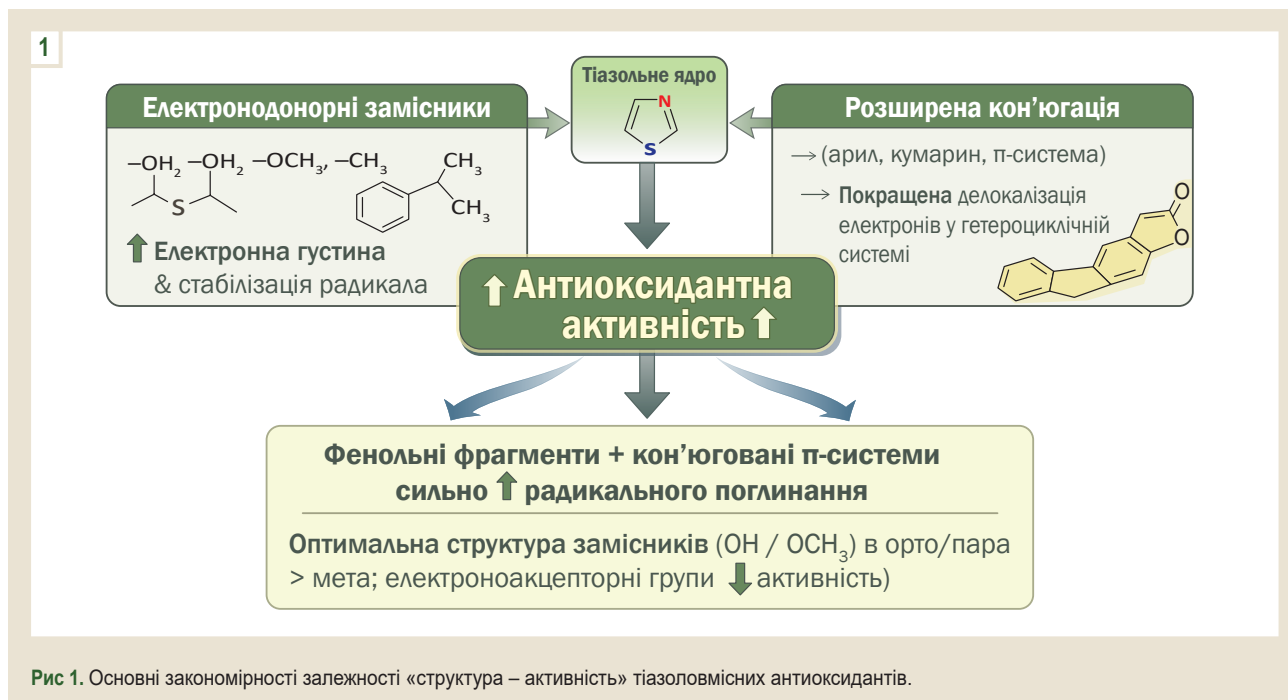
Хелатування металів та інгібування Fenton-реакцій. Сучасні підходи до антиоксидантної терапії все більше акцентують на контролі генерації радикалів в організмі. Оскільки одним із ключових джерел ROS є Fenton-реакції, що каталізуються залізом та іншими металами, здатність сполуки хелувати метал і знижувати їхню активність має важливе терапевтичне значення [56,57].

Тіазольні гетероцикли, що містять карбонільні, амініні або тіольні фрагменти, можуть утворювати стійкі комплекси з іонами металів, зменшуючи їхню участь у генерації ROS [58,59]. Такий механізм особливо важливий у контексті нейродегенеративних захворювань (наприклад, хвороба Альцгеймера), де накопичення металів спричиняє оксидативне ушкодження [60].

Інгібування ферментів-генераторів ROS. Інший важливий механізм полягає у регуляції активності ферментів,

Таблиця 1. Приклади антиоксидантної активності окремих класів тiazоловмісних сполук на різних *in vitro* тест-системах

Клас сполук	Приклади сполук	Методи оцінювання	Антиоксидантна активність (IC ₅₀ або % порівняно зі стандартом)	Джерело
Базові тiazоли та їхні гідразоно-аналоги		DPPH, ABTS, FRAP	Сполука має DPPH та ABTS активність, зрівняну або вищу за куркумін з відсотками (%) 37,2 (DPPH) та 32,6 (ABTS); для куркуміну – 40,1 та 30,2 відповідно. За даними дослідження методом FRAP, сполука в концентрації 100 μM мала активність на рівні 82,4 еквівалента тролоксу	V. C. Maltarollo et al., 2019 [40]
Базові тiazоли та їхні гідразоно-аналоги	 Ar = 3,4-ди-ОН-С ₆ H ₃	DPPH, ABTS, FRAP, TAC	У результаті експериментальних досліджень встановлено, що значення IC ₅₀ для цієї сполуки становлять 9,8 μM (DPPH) та 4,67 μM (ABTS), що є значно нижчі / кращі за аскорбінову кислоту (50,21 μM DPPH) та тролокс (DPPH 35,77 μM, ABTS 15,87 μM)	R-G. Antemie et al., 2025 [41]
Базові тiazоли та їхні 2-гідразонохідні / гібридні сполуки	 R = H, CH ₃	DPPH, ABTS	Група хромонзаміщених тiazольних гібридів мала суттєву радикал-поглинальну активність зі значеннями IC ₅₀ DPPH у діапазоні 0,09–2,23 μM та IC ₅₀ ABTS від 0,58 μM до 3,74 μM порівняно з аскорбіною кислотою, для якої значення IC ₅₀ становили 0,33 μM (DPPH) та 0,53 μM (ABTS), відповідно	U. Salar et al., 2017 [42]
Тiazоловмісні основи Шиффа / 2-гідразонохідні		DPPH, ABTS, FRAP	Сполука показала вищу антиоксидантну активність зі значеннями IC ₅₀ DPPH = 14,34 μg/ml, % ABTS = 53,64, IC ₅₀ FRAP = 13,29 μM порівняно з галоною кислотою (IC ₅₀ DPPH = 50 μg/ml, % ABTS = 38, IC ₅₀ FRAP = 26,27 μM)	A. Jain et al., 2026 [43]
Тiazоловмісні основи Шиффа / 2-гідразонохідні		DPPH, ABTS	Сполуки характеризувалися кращою антиоксидантною активністю зі значенням IC ₅₀ DPPH = 4,88–5,09 μg/ml, що можна порівняти зі стандартом BHT (5,083 μg/ml), а в протоколі ABTS значення IC ₅₀ = 4,94–5,08 μg/ml	A. Ghafoor et al., 2024 [44]
4-Тiazолідини / гібридні сполуки	 Ar = 3-CH ₃ O-4-ОН-С ₆ H ₃	DPPH, FRAP, TBARS	Сполука показала активність на рівні 33,98 % методом DPPH порівняно зі стандартом, а для аскорбінової кислоти цей показник становив 94,35 %. Крім того, показник у тесті FRAP становив 75 %, а у препаратів порівняння ~100 %	M. Djukic et al., 2018 [30]
4-Тiazолідини / гібридні сполуки	 Ar = 2-CH ₃ O-С ₆ H ₄	DPPH, FRAP, TBARS	За результатами тестування, ця сполука мала антиоксидантну активність на рівні 62,11 % (TBARS), а препарати порівняння – аскорбінова кислота та вітамін E – 62,32 % та 36,29 % відповідно	M. Djukic et al., 2018 [30]
Похідні 5-арилідентiazолідин-2,4-діону		DPPH	Серед групи сполук виявлено серію найбільш активних, що показали значення IC ₅₀ (DPPH) у діапазоні 9,18–18,02 μg/ml, що більше ніж у 2–4 рази перевищували аскорбінову кислоту (IC ₅₀ = 40 μg/ml)	G. Mech et al., 2021 [32]
Базові тiazоли та їхні 2-гідразонохідні / гібридні сполуки	 Ar = 3,4-ди-ОН-С ₆ H ₃	DPPH, ABTS	Ці сполуки в DPPH-тесті показали нижчі / кращі значення IC ₅₀ у діапазоні 23,84–33,49 μM порівняно з аскорбіною кислотою (IC ₅₀ = 50,17 μM) і тролоксом (IC ₅₀ = 36,69 μM). Вимірні значення IC ₅₀ методом ABTS становили 7,06–14,04 μM (для тролоксу – 16,57 μM)	D. Ungureanu et al., 2025 [39]



які продукують ROS. До таких ферментів належать NADPH-оксидаза, ксантиоксидаза, мітохондріальні оксидоредуктази тощо. Окремі тіазольні сполуки можуть інгібувати ці ферменти, що призводить до зменшення продукції ROS на клітинному рівні [61,62].

Це особливо актуально для хронічних запальних процесів, де тривала активація NADPH-оксидази спричиняє підвищення рівня супероксиду та пероксинітриду, й у такий спосіб запускає каскад оксидативних ушкоджень [63]. Тому тіазольні інгібітори ферментів можуть мати додаткову терапевтичну цінність як «запобіжні» антиоксиданти.

Модуляція ендогенних антиоксидантних систем. Сучасна концепція антиоксидантної терапії включає не лише прямий захист від радикалів, але й активацію власних антиоксидантних механізмів організму. У цьому контексті важливим є вплив на системи глутатіону, супероксиддисмутази, каталази та ферментів відновлення NADPH.

Окремі тіазольні похідні можуть спричинити підвищення рівня глутатіону в клітинах, а також стимулювати активність ферментів антиоксидантного захисту, що сприяє тривалому захисту від оксидативного стресу [64,65]. Такий механізм є особливо важливим для терапії хронічних захворювань, коли оксидативний стрес має системний характер.

Антиоксидантна активність як частина мультицільового ефекту. Зауважимо, що в сучасній фармацевтичній хімії дедалі більше уваги приділяють мультицільовим молекулам, що одночасно впливають на кілька патофізіологічних процесів. Тіазольні гетероцикли є оптимальною платформою для такого підходу, оскільки їхня структура дає змогу поєднувати антиоксидантну активність із протизапальними, нейропротекторними, антимікробними та/або противірусними властивостями [49,66,67]. Це відкри-

ває перспективи для створення препаратів, що можуть одночасно зменшувати оксидативний стрес, пригнічувати запалення та підтримувати клітинний метаболізм; це особливо важливо під час лікування комплексних хронічних захворювань.

Структура – активність (SAR) тіазоловмісних антиоксидантів. Встановлення залежності «структура – дія» (SAR) є ключовим для розуміння того, як саме хімічна структура тіазоловмісних сполук визначає їхню антиоксидантну здатність. Щодо радикал-сповільнювальних агентів, SAR не обмежується лише наявністю «антиоксидантних» функціональних груп. Важливу роль відіграють електронна структура, кон'югація, протонна стабільність, можливість резонансної делокалізації, а також фізико-хімічні параметри, що визначають біодоступність і взаємодію з біомолекулами [68,69]. У цьому контексті тіазольні гетероцикли є перспективними, оскільки їхня структура дає змогу поєднувати електронодонорні та електроноакцепторні фрагменти, створюючи молекули з високою редокс-активністю та стабільністю.

Електронна природа замісників та її вплив на редокс-активність (рис. 1). Одним із найважливіших факторів, що визначають антиоксидантну активність, є електронна природа замісників. Електронодонорні групи ($-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, алкіли) посилюють здатність молекули видавати протон або електрон, що сприяє реалізації механізмів HAT (hydrogen atom transfer) та SET (single electron transfer). У тіазольних і споріднених системах фенольні або амінні фрагменти часто є основними «антиоксидантними ядрами», що визначають високі показники в DPPH/ABTS-тестах [12,67,70].

З іншого боку, електроноакцепторні групи ($-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, галогени) можуть зменшувати здатність до передачі водню, але при цьому підвищувати стабільність радикальних

проміжків і біостабільність сполук [71]. Такі модифікації іноді корелюють з кращою фармакокінетикою та зменшенням небажаної реактивності у біологічних системах. Тому в практичному дизайні антиоксидантів часто використовують комбінацію донорних та акцепторних фрагментів, щоб досягти балансу між активністю та безпекою [72].

Роль фенольних і тіольних фрагментів у тіазольних системах. Фенольні групи є класичними елементами антиоксидантів через здатність утворювати стабільні фенокисильні радикали. У тіазольних сполуках фенольні фрагменти можуть бути введені як частина конденсованих або «гібридних» структур, що дає змогу поєднувати антиоксидантну активність з іншими фармакологічними ефектами. Зокрема, *para*- та *ortho*-гідроксильні замісники підвищують стабільність радикала через резонансну делокалізацію, що позитивно корелює з активністю у тестах DPPH та ABTS [11,39].

Тіольні фрагменти також можуть бути важливими для антиоксидантної активності, оскільки вони можуть передавати атом водню з формуванням стабільних тіорадикалів. Такі сполуки можуть бути ефективні у захисті сульфгідрильних груп білків та в механізмах, пов'язаних із редокс-балансом у клітині [73,74]. При цьому тіольні фрагменти часто характеризуються вищою реактивністю, що може потребувати оптимізації для зменшення токсичності та підвищення селективності.

Кон'югація, π -система та стабілізація радикала. Кон'югація в молекулі сприяє делокалізації електронів і стабілізації радикальних проміжків. У тіазольних системах це досягається через введення α,β -ненасичених фрагментів, поліароматичних систем або конденсацію з іншими гетероциклами. Підвищена кон'югація часто корелює з більшою антиоксидантною активністю у SET-тестах (FRAP, CUPRAC), оскільки делокалізація зменшує енергію утворення радикала [75,76].

Важливо враховувати, що занадто висока кон'югація може підвищувати ліпофільність, що негативно впливає на розчинність і біодоступність. Тому оптимальний дизайн передбачає баланс між кон'югацією та фізико-хімічними властивостями.

Гібридизація: мультифункціональні молекули як майбутнє антиоксидантного дизайну. Гібридизація тіазольного ядра з іншими антиоксидантними фрагментами (поліфенольними, азольними, індоольними, піримідиновими тощо) є одним із найперспективніших напрямів. Такий підхід дає змогу поєднувати різні механізми дії, наприклад, NAT + metal chelation + anti-inflammatory, що важливо для лікування багатофакторних патологій, пов'язаних із оксидативним стресом [77,78].

У гібридних структурах часто визначають синергічний ефект, коли загальна активність перевищує сумарний ефект окремих фрагментів. Це може бути пов'язано з посиленням електронної делокалізації, оптимізацією розподілу заряду та підвищенням стабільності радикальних проміжків [79]. Саме тому гібридизацію визначають як один із ключових напрямів під час розробки нових

антиоксидантів, що одночасно можуть бути нейро-, кардіопротекторами або протизапальними агентами [80,81].

QSAR і комп'ютерне моделювання як інструмент прискорення дизайну. Сучасні підходи дедалі більше залежать від QSAR-моделювання та молекулярного дизайну, що дає змогу прогнозувати активність до синтезу. В QSAR враховують фізико-хімічні параметри (logP, електронна щільність, HOMO-LUMO, атомні заряди), що корелюють з антиоксидантною активністю. Такі моделі дають можливість обирати найбільш перспективні структури та значно скорочувати експериментальні витрати.

Особливо важливо, що QSAR-підходи дають змогу моделювати не лише активність, але й біодоступність, токсичність і метаболічну стабільність, що є критичним для переведення молекул з *in vitro* в *in vivo* [82,83]. Це підкреслює необхідність комплексного підходу, де SAR доповнений комп'ютерними методами.

Практичні імплікації SAR для дизайну нових антиоксидантів. У практичному аспекті SAR-аналіз дає змогу визначити оптимальні стратегії модифікації тіазольних антиоксидантів. Зокрема, йдеться про підвищення донорної здатності через введення фенольних або амінних груп; оптимізацію кон'югації для стабілізації радикала без надмірного підвищення ліпофільності; гібридизацію з іншими антиоксидантними ядрами для мультифункціональної дії; баланс електронних ефектів шляхом комбінування донорних та акцепторних фрагментів для контролю реактивності та селективності; використання QSAR для прогнозу активності та оптимізації властивостей ще на етапі дизайну.

Перспективи структурної модифікації та оптимізації тіазоловмісних сполук як антиоксидантів. З огляду на сучасні концепції молекулярних механізмів розвитку патологій, що асоційовані з оксидативним стресом, стратегія створення нових антиоксидантів зазнає суттєвої трансформації. Пріоритет нині віддають не ізольованому підвищенню радикал-поглинальної здатності, а комплексній оптимізації структури молекул, враховуючи мультифакторну природу захворювань, фармакокінетичні обмеження та трансляційний потенціал [84,85]. У цьому контексті тіазоловмісні гетероцикли є універсальними молекулярними платформами, що придатні до тонкого структурного налаштування та функціональної диверсифікації.

Надалі розвиток цього класу сполук логічно пов'язаний із застосуванням інтегративних підходів medicinal chemistry, що поєднують хімічний дизайн, біологічне оцінювання та фармакологічну оптимізацію. Саме така стратегія дає змогу трансформувати перспективні *in vitro* антиоксиданти у фармакологічно релевантні кандидати.

Мультифункціональні підходи: антиоксидантна дія як складова поліфармакологічного профілю. Накопичені експериментальні та клінічні дані підтверджують, що оксидативний стрес рідко є єдиним патогенетичним чинником. У більшості випадків він тісно інтегрований у мережу таких взаємопов'язаних процесів, як хронічне запалення, порушення редокс-сигналіngu, дисфункція мі-

тохондрій та активація програмованої клітинної загибелі [86]. У зв'язку з цим дедалі більшого значення набуває концепція мультифункціональних молекул, що можуть одночасно впливати на кілька ключових патогенетичних ланок [87,88].

Тіазольний скелет є особливо придатним для реалізації таких підходів, оскільки має оптимальні електронні та просторові характеристики. Його включення до складу молекули створює передумови для поєднання антиоксидантної активності з протизапальними, цитопротекторними або нейропротекторними ефектами [36,49,89]. Важливо, що така комбінація дій не лише посилює фармакологічний ефект, але й потенційно зменшує дозозалежну токсичність внаслідок синергії механізмів.

У нейродегенеративних моделях особливу увагу привертає здатність тіазоловмісних антиоксидантів модулювати мітохондріальну функцію, стабілізувати мембранний потенціал і зменшувати накопичення реактивних форм кисню в нейронах [41,90]. Поєднання цих ефектів із впливом на нейрозапальні каскади створює основу для розроблення нових нейропротекторних агентів із розширеним терапевтичним профілем.

Prodrug-стратегії: подолання фармакокінетичних бар'єрів. Незважаючи на значний біологічний потенціал, багато тіазоловмісних антиоксидантів характеризуються обмеженою водорозчинністю, недостатньою пероральною біодоступністю або швидким метаболічним кліренсом. У цьому контексті prodrug-стратегії визначають як один із найбільш ефективних інструментів оптимізації фармакокінетичних властивостей без втрати фармакофорної ідентичності [91,92].

Застосування проліків дає змогу адаптувати фізико-хімічні характеристики молекул до вимог біологічних систем, зберігаючи при цьому їхній антиоксидантний потенціал. Метаболічна активація у тканинах-мішенях забезпечує контрольоване вивільнення активної форми, що є особливо важливим для тривалих хронічних терапій [93,94]. Такий підхід відкриває перспективи для створення тіазольних антиоксидантів із покращеним профілем безпеки та більш передбачуваною фармакодинамікою.

Гібридні молекули як стратегія підвищення біологічної ефективності. Одним із найбільш інноваційних напрямів сучасного хімічного дизайну є створення гібридних молекул, у яких тіазольний скелет поєднується з іншими фармакологічно значущими фрагментами [95,96]. Такий підхід дає змогу інтегрувати різні механізми антиоксидантної дії в межах однієї структури, що істотно підвищує ефективність у складних біологічних системах.

Гібридизація тіазольного ядра з фрагментами, що можуть бути донорами електронів або стабілізувати радикали, сприяє реалізації комбінованих механізмів радикал-сповільнення [97]. Крім того, такі молекули можуть показати нові фармакологічні властивості, що не характерні для окремих компонентів; це особливо важливо в аспекті пошуку інноваційних терапевтичних рішень [98,99].

Оптимізація фармакокінетичних характеристик як ключ до трансляції. Успішне впровадження тіазоловмісних антиоксидантів у доклінічну та клінічну практику неможливе без цілеспрямованої оптимізації фармакокінетичних параметрів. Регулювання ліпофільності, полярної поверхні та метаболічної стабільності дає змогу суттєво впливати на абсорбцію, розподіл і тривалість дії сполук [100,101].

Поєднання експериментальних досліджень з *in silico* моделюванням і QSAR-аналізом створює передумови для раціонального дизайну тіазольних антиоксидантів із прогнозованими властивостями. Такий інтегративний підхід відповідає сучасним європейським стандартам drug discovery та значно підвищує шанси на успішне впровадження нових сполук у фармакологічну практику [102,103].

Отже, перспективи структурної модифікації тіазоловмісних антиоксидантів виходять далеко за межі класичної оптимізації радикал-поглинальної активності. Мультифункціональний дизайн, застосування prodrug-стратегій, створення гібридних молекул і фармакокінетична оптимізація формують комплексну платформу для розробки інноваційних біоактивних субстанцій нового покоління. Саме такий підхід дає підстави визначити тіазольні гетероцикли як один із найбільш перспективних і досліджуваних класів сполук у сучасному пошуку ефективних антиоксидантних агентів.

Ключові виклики та перспективні напрями пошуку потенційних антиоксидантів серед тіазоловмісних сполук. Незважаючи на стрімке посилення інтересу до тіазоловмісних гетероциклів як перспективних антиоксидантних агентів, розвиток цього напрямку супроводжується низкою фундаментальних і прикладних проблем. Вони включають і методологічні аспекти досліджень, і питання трансляції отриманих результатів у фармацевтичну та харчову практику. Критичний аналіз сучасних обмежень та визначення стратегічних напрямів подальших досліджень є необхідною умовою для формування цілісної та конкурентоспроможної наукової платформи.

Особливо критичним залишається дефіцит систематичних *in vivo* досліджень для тіазоловмісних антиоксидантів. На відміну від добре охарактеризованих природних поліфенолів і флавоноїдів, для яких накопичено значний масив фармакокінетичних і токсикологічних даних, лише обмежена кількість тіазоловмісних похідних пройшла базове оцінювання безпеки та біодоступності в експериментальних моделях. У більшості випадків наявні дані обмежуються *in vitro* тестами антиоксидантної активності, що істотно ускладнює обґрунтоване оцінювання їхнього трансляційного потенціалу.

Обмеження сучасних досліджень: фрагментарність даних і дефіцит *in vivo* доказів. Однією з найбільш суттєвих проблем сучасних досліджень тіазоловмісних антиоксидантів є виражена фрагментарність. Більшість наукових праць зосереджена на синтезі обмежених серій сполук і первинному оцінюванні антиоксидантної активності за допомогою стандартних *in vitro* тестів. Хоча такий підхід

дає змогу швидко ідентифікувати активні структури, він часто не враховує складності біологічних систем і не дає змоги зробити обґрунтовані висновки щодо фармакологічної релевантності отриманих результатів.

Особливо критичним залишається дефіцит систематичних *in vivo* досліджень, які могли б підтвердити антиоксидантну ефективність тіазоловмісних сполук у фізіологічно релевантних умовах. Оскільки досі немає комплексних даних щодо біодоступності, метаболізму, розподілу в тканинах і тривалості дії, перехід від експериментальних моделей до доклінічного оцінювання ускладнений. У багатьох випадках перспективні *in vitro* результати не знаходять підтвердження в тваринних моделях, що підкреслює необхідність більш збалансованого підходу до планування досліджень.

Необхідність стандартизації антиоксидантних тестів і відтворюваності результатів. Важливою проблемою для всієї галузі є відсутність уніфікованих підходів до оцінювання антиоксидантної активності. Застосування різних експериментальних методик, умов виконання тестів, концентрацій досліджуваних сполук і стандартів порівняння спричиняє значну варіабельність результатів. Унаслідок цього ускладнене не лише порівняння даних, що отримані у різних дослідженнях, але й формування надійних структурно-активнісних залежностей.

Впровадження стандартизованих панелей тестів, які поєднують хімічні, клітинні та біохімічні методи, могло б суттєво підвищити якість і відтворюваність результатів. Такий підхід відповідає сучасним європейським тенденціям у галузі біомедичних досліджень і створює основу для формування репрезентативних баз даних, необхідних для наступного використання *in silico* інструментів та машинного навчання.

Комп'ютерне моделювання та штучний інтелект (ШІ) у дизайні тіазоловмісних антиоксидантів. Згідно з результатами сучасних наукових досліджень, штучний інтелект і комп'ютерне моделювання вже активно застосовують у дизайні нових біоактивних сполук, включаючи ті, що мають потенційну антиоксидантну дію [104,105]. Такі алгоритми машинного навчання дають змогу аналізувати великі масиви експериментальних даних, прогнозувати антиоксидантну активність, токсичність і фармакокінетичні параметри ще на етапі віртуального скринінгу.

Інтеграція QSAR-аналізу, молекулярного докінгу та ШІ-підходів відкриває можливості для раціонального дизайну тіазоловмісних сполук з оптимізованим біологічним профілем [106,107]. Такий підхід не лише скорочує тривалість і вартість досліджень, але й дає змогу зменшити кількість експериментальних помилок, сприяючи переходу від емпіричного синтезу до прогнозованого та керованого процесу створення нових молекул.

Перспективи впровадження у фармацевтичні та харчові продукти. Крім фундаментального значення, тіазоловмісні антиоксиданти мають істотний потенціал для практичного застосування. У фармацевтичному контексті їх можуть визначити як основу для створення нових терапевтичних

агентів, спрямованих на корекцію оксидативного стресу при хронічних і дегенеративних захворюваннях. Водночас посилюється інтерес до їх використання у складі функціональних харчових продуктів, нутрицевтиків і біологічно активних добавок. Реалізація такого потенціалу потребує комплексного оцінювання безпеки, стабільності та регуляторного статусу відповідних сполук. Здатність тіазольних гетероциклів до структурної оптимізації відкриває широкі можливості для створення продуктів із контрольованим біологічним ефектом і прогнозованим профілем безпеки. У цьому контексті міждисциплінарна взаємодія між хіміками, фармакологами, технологами та фахівцями з регуляторних питань набуває ключового значення.

Висновки

1. Тіазоловмісні гетероцикли формують широкий спектр структурних систем, які відрізняються за електронною будовою та механізмами антиоксидантної дії. Кожен підклас – від базових тіазолів до карбонільних тіазолідин-2-онів і складних гібридних систем – має власні переваги і перспективи для оптимізації.

2. Механізми антиоксидантної дії тіазоловмісних гетероциклів є багатовимірними і включають пряме захоплення радикалів, переривання ліпідної пероксидації, хелатування металів, інгібування ферментів-генераторів ROS та активацію ендогенних антиоксидантних систем.

3. SAR-аналіз тіазоловмісних антиоксидантів показав, що антиоксидантна активність залежить від сукупності факторів: електронної природи замісників, наявності фенольних / тіольних фрагментів, рівня кон'югації, можливості гібридації та фізико-хімічних параметрів, що визначають біодоступність.

Перспективи подальших досліджень. Подальший прогрес у дослідженні тіазоловмісних антиоксидантів визначається здатністю подолати методологічні обмеження та інтегрувати сучасні підходи до дизайну й оцінювання біоактивних сполук. Стандартизація експериментальних методів, розширення *in vivo* досліджень, активне використання комп'ютерного моделювання та орієнтація на трансляційний потенціал формують стратегічні напрями розвитку цієї галузі.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» на тему: «Молекулярно-орієнтований дизайн нових антиоксидантів на основі тіазоловмісних гетероциклів і флавоноїдів», державний реєстраційний № 0126U001841, що профінансоване МОЗ України за кошти державного бюджету.

Подяки

Автори висловлюють щирю подяку Збройним силам України за можливість здійснювати дослідження та редакції наукового журналу за можливість публікувати їхні результати. Також автори вдячні МОЗ України за фінансову підтримку під час виконання дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Чабан Т. І., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0618-275X](https://orcid.org/0000-0003-0618-275X)

Лелюх М. І., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8123-0988](https://orcid.org/0000-0002-8123-0988)

Чуловська У. Б., канд. мед. наук, доцент каф. фізіотерапії і пульмонології, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: [0009-0007-7280-3098](https://orcid.org/0009-0007-7280-3098)

Чабан І. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5146-5655](https://orcid.org/0000-0002-5146-5655)

Огурцов В. В., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9254-8337](https://orcid.org/0000-0001-9254-8337)

Information about the authors:

Chaban T. I., PhD, Associate Professor of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, State Nonprofit Company "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.

Lelyukh M. I., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Nonprofit Company "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.

Chulovska U. B., MD, PhD, Associate Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, State Nonprofit Company "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.

Chaban I. H., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Nonprofit Company "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.

Ogurtsov V. V., PhD, Associate Professor of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, State Nonprofit Company "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.



Мар'ян Лелюх (Maryan Lelyukh)
lelyukh.m@gmail.com

References

- Gao Q, Jiang L, Sun Y, An X, Sun W, Tang S, et al. Oxidative stress: from molecular studies to clinical intervention strategies. *Front Mol Biosci.* 2025;12:1638042. doi: [10.3389/fmols.2025.1638042](https://doi.org/10.3389/fmols.2025.1638042)
- Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qardi SS, et al. Oxidative stress in human pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives. *Cells.* 2022;11(3):552. doi: [10.3390/cells11030552](https://doi.org/10.3390/cells11030552)
- Otani H. Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(7):1911-26. doi: [10.1089/ars.2010.3739](https://doi.org/10.1089/ars.2010.3739)
- Hirata Y. [Reactive Oxygen Species (ROS) Signaling: Regulatory Mechanisms and Pathophysiological Roles]. *Yakugaku Zasshi.* 2019;139(10):1235-41. Japanese. doi: [10.1248/yakushi.19-00141](https://doi.org/10.1248/yakushi.19-00141)
- Sikder MM, Li X, Akumwami S, Labony SA. Reactive Oxygen Species: Role in Pathophysiology, and Mechanism of Endogenous and Dietary Antioxidants during Oxidative Stress. *Chonnam Med J.* 2025;61(1):32-45. doi: [10.4068/cmj.2025.61.1.32](https://doi.org/10.4068/cmj.2025.61.1.32)
- Żyżelewicz D, Oracz J. Bioavailability and Bioactivity of Plant Antioxidants. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(12):2336. doi: [10.3390/antiox11122336](https://doi.org/10.3390/antiox11122336)
- Abourashed EA. Bioavailability of plant-derived antioxidants. *Antioxidants.* 2013;2(4):309-25. doi: [10.3390/antiox2040309](https://doi.org/10.3390/antiox2040309)
- Saad AM, Mohammed DM, Alkafaas SS, Ghosh S, Negm SH, Salem HM, et al. Dietary polyphenols and human health: sources, biological activities, nutritional and immunological aspects, and bioavailability- a comprehensive review. *Front Immunol.* 2025;16:1653378. doi: [10.3389/fimmu.2025.1653378](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1653378)
- Sotler R, Poljšak B, Dahmane R, Jukić T, Jukić DP, Rotim C, et al. Prooxidant activities of antioxidants and their impact on health. *Acta Clin Croat.* 2019;58(4):726-36. doi: [10.20471/acc.2019.58.04.20](https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.04.20)
- Ashrafpour S, Ashrafpour M. The double-edged sword of nutraceuticals: Comprehensive review of protective agents and their hidden risks. *Front Nutr.* 2025;12:1524637. doi: <http://org.doi.10.3389/fnut.2025.1524627>
- Marc G, Stana A, Franchini AH, Vodnar DC, Barta G, Tertis M, et al. Phenolic thiazoles with antioxidant and antiradical activity. Synthesis, *in vitro* evaluation, toxicity, electrochemical behavior, quantum studies and antimicrobial screening. *Antioxidants* 2021; 10(11):1707. doi: [10.3390/antiox10111707](https://doi.org/10.3390/antiox10111707)
- Cornea AC, Marc G, Ionuț I, Moldovan C, Stana A, Oniga SD, et al. Synthesis, characterization, and antioxidant activity evaluation of new *N*-methyl substituted thiazole-derived polyphenolic compounds. *Molecules.* 2025;30(6):1345. doi: [10.3390/molecules30061345](https://doi.org/10.3390/molecules30061345)
- Sena K, Mendes R, Bótelho EX, Araújo-Melo RO, Silva C, Júnior H, et al. Antibacterial and antibiofilm activities of thiazolidine-2,4-dione and 4-thioxo-thiazolidin-2-one derivatives against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *J Appl Microbiol.* 2022;133(6):3558-72. doi: [10.1111/jam.15790](https://doi.org/10.1111/jam.15790)
- Kumar H, Aggarwal N, Marwaha MG, Deep A, Chopra H, Matin MM, et al. Thiazolidin-2,4-dione scaffold: An insight into recent advances as antimicrobial, antioxidant, and hypoglycemic Agents. *Molecules.* 2022;27(19):6763. doi: [10.3390/molecules27196763](https://doi.org/10.3390/molecules27196763)
- Chilamakuru NB, Neelima S, Supriya G, Sarvesha E, Devi SR, Maheswari MU, et al. A review of thiazolidinones: Versatile heterocycles with promising therapeutic potential. *Orient J Chem.* 2025;41(1):30-43. doi: <https://dx.doi.org/10.13005/ojc/410104>
- Obeme-Nmom JI, Abioye RO, Reyes Flores SS, Udenigwe CC. Regulation of redox enzymes by nutraceuticals: A review of the roles of antioxidant polyphenols and peptides. *Food Funct.* 2024;15(22):10956-80. doi: [10.1039/D4FO03549F](https://doi.org/10.1039/D4FO03549F)
- Chandimali N, Bak SG, Park EH, Lim HJ, Won YS, Kim EK, et al. Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review. *Cell Death Discov.* 2025;11(1):19. doi: [10.1038/s41420-024-02278-8](https://doi.org/10.1038/s41420-024-02278-8)
- Altanam SY, Darwish N, Bakillah A. Exploring the interplay of antioxidants, inflammation, and oxidative stress: Mechanisms, therapeutic potential, and clinical implications. *Desiases.* 2025;13(9):309. doi: [10.3390/diseases13090309](https://doi.org/10.3390/diseases13090309)
- Abdulrahman BS, Nadr RB, Omer RA, Rashid RF, Pandey VK. A Review of synthesis, antioxidant, and antimicrobial activities of new thiazole derivatives. *Chem Rev Lett.* 2025;8(4):720-40. doi: [10.22034/crl.2025.504852.1537](https://doi.org/10.22034/crl.2025.504852.1537)
- Geronikaki AA, Pitta EP, Liaras KS. Thiazoles and thiazolidinones as antioxidants. *Curr Med Chem.* 2013;20(36):4460-80. doi: [10.2174/09298673113209990143](https://doi.org/10.2174/09298673113209990143)
- Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwaseel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol.* 2023;97(10):2499-574. doi: [10.1007/s00204-023-03562-9](https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9)
- Valgimigli L. Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. *Biomolecules.* 2023;13(9):1291. doi: [10.3390/biom13091291](https://doi.org/10.3390/biom13091291)
- Petrou A, Fesatidou M, Geronikaki A. Thiazole Ring-A Biologically Active Scaffold. *Molecules.* 2021;26(11):3166. doi: [10.3390/molecules26113166](https://doi.org/10.3390/molecules26113166)
- Arshad MF, Alam A, Alshammari AA, Alhazza MB, Alzimam IM, Alam MA, et al. Thiazole: A Versatile Standalone Moiety Contributing to the Development of Various Drugs and Biologically Active Agents. *Molecules.* 2022;27(13):3994. doi: [10.3390/molecules27133994](https://doi.org/10.3390/molecules27133994)
- Kushwaha P, Pandey S. 1,3-Thiazole Derivatives as a Promising Scaffold in Medicinal Chemistry: A Recent Overview. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2023;22(3):133-63. doi: [10.2174/0118715230276678231102150158](https://doi.org/10.2174/0118715230276678231102150158)
- Kirkova D, Statkova-Abeghe S, Docheva M, Stremski Y, Minkova S. Structure-activity relationship of *in vitro* radical-scavenging activity of 2-(hydroxyphenyl) benzothiazole derivatives. *Bulg Chem Commun.* 2020;52(D):196-200. Available from: https://bcc.bas.bg/BCC_Volumes/Volume_52_Special_D_2020/BCC-52-D-2020-196-200-Kirkova-C02.pdf
- Dincel ED, Gürsoy E, Yılmaz-Ozden T, Ulusoy-Güzeldemirci N. Antioxidant activity of novel imidazo[2,1-b]thiazole derivatives: Design,

- synthesis, biological evaluation, molecular docking study and *in silico* ADME prediction. *Bioorg Chem.* 2020;103:104220. doi: [10.1016/j.bioorg.2020.104220](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104220)
28. Matta R, Pochampally J, Dhoddi BN, Bhookya S, Bitla S, Akkiraju AG. Synthesis, antimicrobial and antioxidant activity of thiazole, pyrazole containing thiazole derivatives and molecular docking studies on COVID-19. *BMC Chem.* 2023;17(1):61. doi: [10.1186/s13065-023-00965-8](https://doi.org/10.1186/s13065-023-00965-8)
29. Chander M, Sharma D, Sharma PK, Ram S. Synthesis and biological evaluation of novel benzenesulfonamide incorporated thiazole-triazole hybrids as antimicrobial and antioxidant agents. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2024;357(3):e2300650. doi: [10.1002/ardp.202300650](https://doi.org/10.1002/ardp.202300650)
30. Djukic M, Fesatidou M, Xenikakis I, Geronikaki A, Angelova VT, Savic V, et al. *In vitro* antioxidant activity of thiazolidinone derivatives of 1,3-thiazole and 1,3,4-thiadiazole. *Chem Biol Interact.* 2018;286:119-31. doi: [10.1016/j.cbi.2018.03.013](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.03.013)
31. Marc G, Stana A, Oniga SD, Pîrnău A, Vlase L, Oniga O. New Phenolic Derivatives of Thiazolidine-2,4-dione with Antioxidant and Antiradical Properties: Synthesis, Characterization, *In Vitro* Evaluation, and Quantum Studies. *Molecules.* 2019;24(11):2060. doi: [10.3390/molecules24112060](https://doi.org/10.3390/molecules24112060)
32. Mech D, Kurowska A, Trotsko N. The Bioactivity of Thiazolidin-4-Ones: A Short Review of the Most Recent Studies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11533. doi: [10.3390/ijms222111533](https://doi.org/10.3390/ijms222111533)
33. Al Zahrani NA, Alshabibi MA, Bakr AA, Almughem FA, Alshehri AA, Al-Chamdi HA, et al. Molecular hybrids of thiazolidinone: Bridging redox modulation and cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2025;26(13):6529. doi: [10.3390/ijms26136529](https://doi.org/10.3390/ijms26136529)
34. Malik N, Singh RK. Advances in 5-ene-2,4-thiazolidinediones research: Multifaceted biological profile, structure-activity relationship, and mechanisms of action. *Arch Pharm.* 2025;358(7):e70023. doi: [10.1002/ardp.70026](https://doi.org/10.1002/ardp.70026)
35. Maghraby MT, Abou-Ghadir O, Abdel-Moty SG, Ali AY, Salem O. Novel class of benzimidazole-thiazole hybrids: The privileged scaffolds of potent anti-inflammatory activity with dual inhibition of cyclooxygenase and 15-lipoxygenase enzymes. *Bioorg Med Chem.* 2020;28(7):115403. doi: [10.1016/j.bmc.2020.115403](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115403)
36. Patil SM, Kamble O, Asgaonkar K, Bhandari S, Chitre T, Rathod V, et al. Design and development of pyrazole-thiazole hybrid derivatives as anti-inflammatory and anti-oxidant agents. *J Mol Struct.* 2026;1353(2):144688. doi: [10.1016/j.molstruc.2025.144688](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.144688)
37. Kasetti AB, Singhvi I, Nagasuri R, Bhandare R, Bhandare RR, Shaik AB. Thiazole-chalcone hybrids as prospective antitubercular and antiproliferative agents: Design, synthesis, biological, molecular docking studies and *in silico* ADME evaluation. *Molecules.* 2021;26(10):2847. doi: [10.3390/molecules26102847](https://doi.org/10.3390/molecules26102847)
38. Osman H, Arshad A, Lam CK, Bagley MC. Microwave-assisted synthesis and antioxidant properties of hydrazinyl thiazolyl coumarin derivatives. *Chem Cent J.* 2012;6(1):32. doi: [10.1186/1752-153X-6-32](https://doi.org/10.1186/1752-153X-6-32)
39. Ungureanu D, Marc G, Tiperchiu B, Moldovan C, Ionut I, Stana A, et al. Novel 3,4-dihydroxyphenyl-thiazole-coumarin hybrid compounds: Synthesis, *in silico* and *in vitro* evaluation of their antioxidant activity. *Antioxidants* 2025;14(6):636. doi: [10.3390/antiox14060636](https://doi.org/10.3390/antiox14060636)
40. Maltarollo VG, Resende MF, Kronenberger T, Lino CI, Sampaio M, Pitta M, et al. *In vitro* and *in silico* studies of antioxidant activity of 2-thiazolylhydrazone derivatives. *J Mol Graph Model.* 2019;86:106-12. doi: [10.1016/j.jmgm.2018.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2018.10.007)
41. Antemie RG, Marc G, Pele R, Fizeşan I, Creştin IV, Borlan R, et al. Antioxidant Activity and Cytotoxicity Evaluation of New Catechol Hydrazinyl-Thiazole Derivatives as Potential Protectors in Retinal Degenerative Processes. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(6):646. doi: [10.3390/antiox14060646](https://doi.org/10.3390/antiox14060646)
42. Salar U, Khan KM, Chigurupati S, Taha M, Wadood A, Vijayabalan S, et al. New Hybrid Hydrazinyl Thiazole Substituted Chromones: As Potential α -Amylase Inhibitors and Radical (DPPH & ABTS) Scavengers. *Sci Rep.* 2017;7(1):16980. doi: [10.1038/s41598-017-17261-w](https://doi.org/10.1038/s41598-017-17261-w)
43. Jahan R, Marufa SS, Rahman MM, Karmokar S, Das M, Sultan MI, et al. Synthesis, Antimicrobial and Antioxidant Activity With ADMET Prediction, Molecular Docking, and Dynamics Studies of Novel Thiazole-Schiff Base Derivatives. *Chem Biodivers.* 2025;22(12):e00888. doi: [10.1002/cbdv.202500888](https://doi.org/10.1002/cbdv.202500888)
44. Jain A, Narsinghani T. Synthesis, docking studies and antimicrobial and antioxidant activity of thiazole Schiff base derivatives. *Int J Pharm Sci Res.* 2026;17(2):529-42. doi: [10.13040/IJPSR.0975-8232.17\(2\).529-42](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.17(2).529-42)
45. Ghafoor A, Rafia Hassan H, Ismail M, Mahmood Ahmed Malik W, Afaq S, Nawaz H, et al. Synthesis, characterization and molecular docking studies of bioactive 1,3-Thiazoles as promising antibacterial and antioxidant agents. *Results Chem.* 2024;7(101328):101328. doi: [10.1016/j.rechem.2024.101328](https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101328)
46. Cruz I, Puthongking P, Cravo S, Palmeira A, Cidade H, Pinto M, et al. Xanthone and flavone derivatives as dual agents with acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity as potential anti-Alzheimer agents. *J Chem.* 2017;2017:1-16. doi: [10.1155/2017/8587260](https://doi.org/10.1155/2017/8587260)
47. Shukor N, Ablat A, Muhamad NA, Mohamad J. *In vitro* antioxidant and *in vivo* xanthine oxidase inhibitory activities of *Pandanus amaryllifolius* in potassium oxonate-induced hyperuricemic rats. *Int J Food Sci Technol.* 2018;53(6):1476-85. doi: [10.1111/ijfs.13728](https://doi.org/10.1111/ijfs.13728)
48. Ahammed S, Afrin R, Uddin N, Al-Amin Y, Hasan K, Haque U, et al. Acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant activity of the compounds isolated from *Vanda roxburghii*. *Adv Pharmacol Pharm Sci.* 2021;2021:5569054. doi: [10.1155/2021/5569054](https://doi.org/10.1155/2021/5569054)
49. Tiperchiu B, Părvu A, Tamaian R, Nastasă C, Ionuț I, Oniga O. New anti-inflammatory thiazolyl-carbonyl-thiosemicarbazides and thiazolyl-azoles with antioxidant properties as potential iNOS inhibitors. *Arch Pharm Res.* 2013;36(6):702-14. doi: [10.1007/s12272-013-0083-9](https://doi.org/10.1007/s12272-013-0083-9)
50. Cancela S, Minini L, Mourglia-Ettlin G, Merlino A, Lavaggi ML, Hernandez P. Novel thiazole-nitrono hybrids as innovative neuroprotective agents with antioxidant and antiapoptotic properties. *Results Chem.* 2025;16:102414. doi: [10.1016/j.rechem.2025.102414](https://doi.org/10.1016/j.rechem.2025.102414)
51. Khan S, Iqbal T, Hussain R, Fiaz Z, Abdellatif MH, Kashtoh H. Novel thiazole-thiadiazole as a potential anti-Alzheimer agent: synthesis and molecular interactions via an *in silico* study. *Future Med Chem.* 2025;17(12):1349-61. doi: [10.1080/17568919.2025.2525066](https://doi.org/10.1080/17568919.2025.2525066)
52. Chen J, Yang J, Ma L, Li J, Shahzad N, Kim CK. Structure-antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids. *Sci Rep.* 2020;10(1):2611. doi: [10.1038/s41598-020-59451-z](https://doi.org/10.1038/s41598-020-59451-z)
53. Parcheta M, Świsłocka R, Orzechowska S, Akimowich M, Choińska R, Lewandowski W. Recent developments in effective antioxidants: The structure and antioxidant properties. *Materials.* 2021;14(8):1984. doi: [10.3390/ma14081984](https://doi.org/10.3390/ma14081984)
54. Platzer M, Kiese S, Tbussek T, Herfellner T, Schneider F, Schweigert-Weisz U, et al. Radical scavenging mechanisms of phenolic compounds: A quantitative structure-property relationship (QSPR) study. *Front Nutr.* 2022;9:882458. doi: [10.3389/fnut.2022.882458](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.882458)
55. Vloockó RB, Mastuygin M, Török B, Török M. Correlation of physico-chemical properties with antioxidant activity in phenol and thiophenol analogues. *Sci Rep.* 2025;15(1):73. doi: [10.1038/s41598-024-83982-4](https://doi.org/10.1038/s41598-024-83982-4)
56. Jaaney PJ, Pavitra PB, Pavan TS, Zakiya FC, Sindhu TJ, Treesa PV. Synthesis and molecular docking studies of thiazolidinone derivatives with peroxiredoxins as antioxidant agents. *Res J Pharm Technol.* 2024;17(12):5855-2. doi: [10.52711/0974-360X.2024.00889](https://doi.org/10.52711/0974-360X.2024.00889)
57. Abe C, Miyazawa T, Miyazawa T. Current use of Fenton reaction in drugs and food. *Molecules.* 2022;27(17):5451. doi: [10.3390/molecules27175451](https://doi.org/10.3390/molecules27175451)
58. Gulcin I. Antioxidants: A comprehensive review. *Arch Toxicol.* 2025;99:1893-997. doi: [10.1007/s00204-025-03997-2](https://doi.org/10.1007/s00204-025-03997-2)
59. Noreen S, Sumra SH. Aminothiazole-linked metal chelates: Synthesis, density functional theory, and antimicrobial studies with antioxidant correlations. *ACS Omega.* 2021;6(48):33085-99. doi: [10.1021/acsomega.1c05290](https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05290)
60. Kassab RM, Al-Hussain SA, Zaki M, Mohamed GG, Muhammad ZA. Novel hydroxy-tagged bis-dihydrothiazole derivatives: Synthesis, antimicrobial capacity and formation of some metal chelates with iron, cobalt and zinc ions. *Arab J Chem.* 2024;17(9):105933. doi: [10.1016/j.arabjc.2024.105933](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2024.105933)
61. Zhao Z. Iron and oxidizing species in oxidative stress and Alzheimer's disease. *Aging Med.* 2019;2(2):82-7. doi: [10.1002/agm2.12074](https://doi.org/10.1002/agm2.12074)
62. Kaur G, Singh JV, Gupta MK, Bhagat K, Gulati HK, Singh A, et al. Thiazole-5-carboxylic acid derivatives as potent xanthine oxidase inhibitors: design, synthesis, *in vitro* evaluation, and molecular modeling studies. *Med Chem Res.* 2020;29:83-93. doi: [10.1007/s00044-019-02461-y](https://doi.org/10.1007/s00044-019-02461-y)
63. Wang MX, Qin HW, Liu C, Lv SM, Chen JS, Wang CG, et al. Synthesis and biological evaluation of thiazolidine-2-thione derivatives as novel xanthine oxidase inhibitors. *PLoS One.* 2022;17(5):e0268531. doi: [10.1371/journal.pone.0268531](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268531)
64. Gao HM, Zhou H, Hong JS. NADPH oxidases: novel therapeutic targets for neurodegenerative diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2012;33(6):295-303. doi: [10.1016/j.tips.2012.03.008](https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.03.008)

65. Korkmaz IN. Investigation of the effects of thiazole compounds on thioredoxin reductase 1 (TrxR1), glutathione S-transferase (GST), and glutathione reductase (GR) targeted human brain glioblastoma cancer (U-87 MG). *Biotechnol Appl Biochem.* 2024;71(4):948-59. doi: [10.1002/bab.2589](https://doi.org/10.1002/bab.2589)
66. Islam A, Rai RK, Pati RS, Muralidharan Y, Roy G. Thiazole- and Benzothiazole-Based Organoselenium Compounds as Dual-Action Agents: Tyrosinase Inhibitors and Functional Mimics of Glutathione Peroxidase. *Inorg Chem.* 2025;64(36):18206-26. doi: [10.1021/acs.inorgchem.5c02356](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5c02356)
67. Lemilemu F, Bitew M, Demissie TB, Eswaramoorthy R, Endale M. Synthesis, antibacterial and antioxidant activities of thiazole-based Schiff base derivatives: a combined experimental and computational study. *BMC Chem.* 2021;15:67. doi: [10.1186/s13065-021-00791-w](https://doi.org/10.1186/s13065-021-00791-w)
68. Minickaitė R, Grybaitė B, Vaickelionienė R, Kavaliauskas P, Petraitis V, Petraitiene R, et al. Synthesis of Novel Amino-thiazole Derivatives as Promising Antiviral, Antioxidant and Antibacterial Candidates. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7688. doi: [10.3390/ijms23147688](https://doi.org/10.3390/ijms23147688)
69. Sarkar A, Middy TR, Jana AD. A QSAR study of radical scavenging antioxidant activity of a series of flavonoids using DFT based quantum chemical descriptors—the importance of group frontier electron density. *J Mol Model.* 2012;18(6):2621-31. doi: [10.1007/s00894-011-1274-2](https://doi.org/10.1007/s00894-011-1274-2)
70. Ali HM, Abo-Shady A, Eldeen H, Soror HA, Ghousha WG, Abdel-Barry OA, et al. Structural features, kinetics and SAR study of radical scavenging and antioxidant activities of phenolic and anilinic compounds. *Chem Cen J.* 2013;7:53. doi: [10.1186/1752-153X-7-53](https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-53)
71. De S, Adhikari S, Tilak-Jain J, Menon VP, Devasagayam TP. Antioxidant activity of an aminothiazole compound: possible mechanisms. *Chem Biol Interact.* 2008;173(3):215-23. doi: [10.1016/j.cbi.2008.03.011](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.03.011)
72. Hoa NT, Trung NQ, Thong NM, Mechler A, Vo QV. The radical scavenging activity of monosubstituted iminostilbenes: Theoretical insights. *Chem Phys Lett.* 2021;784:139105. doi: [10.1016/j.cplett.2021.139105](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2021.139105)
73. Badawy SA, Rewish NM, Fadda AA, Elmorsy MR. Novel Triazole-carbohydrazide hydrazones with dual antioxidant and antibacterial potential. *Sci Rep.* 2025;15:41456. doi: [10.1038/s41598-025-26016-x](https://doi.org/10.1038/s41598-025-26016-x)
74. Ulrich K, Jakob U. The role of thiols in antioxidant systems. *Free Radic Biol Med.* 2019;140:14-27. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.035](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.035)
75. Benhar M. Oxidants, antioxidants and thiol redox switches in the control of regulated cell death pathways. *Antioxidants.* 2020;9(4):30. doi: [10.3390/antiox9040309](https://doi.org/10.3390/antiox9040309)
76. Charlton NC, Mastyugin, Török B, Török M. Structural features of small molecule antioxidants and strategic modifications to improve potential bioactivity. *Molecules.* 2023;28(3):1057. doi: [10.3390/molecules28031057](https://doi.org/10.3390/molecules28031057)
77. Chen Z, Świsłocka R, Chojńska R, Marszałek K, Dąbrowska A, Lewandowski W, et al. Exploring the Correlation Between the Molecular Structure and Biological Activities of Metal-Phenolic Compound Complexes: Research and Description of the Role of Metal Ions in Improving the Antioxidant Activities of Phenolic Compounds. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21):11775. doi: [10.3390/ijms252111775](https://doi.org/10.3390/ijms252111775)
78. Mucha P, Skoczyńska A, Malecka M, Hikiż P, Budzisz E. Overview of the Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Selected Plant Compounds and Their Metal Ions Complexes. *Molecules.* 2021;26(16):4886. doi: [10.3390/molecules26164886](https://doi.org/10.3390/molecules26164886)
79. Waidande SS, Kshirsagar M, Thorat VM, Tiwari DD. Role of Antioxidant Supplementation in Enhancing Chelation Therapy for Lead-Induced Oxidative Stress in Rats. *Cureus.* 2025;17(2):e79699. doi: [10.7759/cureus.79699](https://doi.org/10.7759/cureus.79699)
80. Gao X, Xiao Y, Li W, Xu L, Yuan J. Synergistic effects of antioxidant blends: A comparative study on oxidative stability of lipids in feed matrices. *Antioxidants.* 2025;14(8):981. doi: [10.3390/antiox14080981](https://doi.org/10.3390/antiox14080981)
81. Guzmán-López E, Reina M, Hernández-Ayala LF, Galano A. Rational design of multifunctional ferulic acid derivatives aimed for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Antioxidants.* 2023;12(6):1256. doi: [10.3390/antiox12061256](https://doi.org/10.3390/antiox12061256)
82. Zhao Y, Xia C, Jiang C, Kan C, Gao Y, Zou Y, He L. Comparison of the content of active ingredients and antioxidant, antibacterial and anti-inflammatory activities in different parts of *Fructus Choerospondiatis*. *Sci Rep.* 2024;14:28670. doi: [10.1038/s41598-024-80334-0](https://doi.org/10.1038/s41598-024-80334-0)
83. Ajala A, Uzairu A, Shallangwa GA, Abechi S. QSAR, simulation techniques, and ADMET/pharmacokinetics assessment of a set of compounds that target MAO-B as anti-Alzheimer agent. *Future J Pharm Sci.* 2023;9:4. doi: [10.1186/s43094-022-00452-2](https://doi.org/10.1186/s43094-022-00452-2)
84. Ollitrault G, Marzo M, Roncaglioni A, Benfenati E, Taboureau O, Mombelli E. QSAR Models for Predicting Oral Bioavailability and Volume of Distribution and Their Application in Mapping the TK Space of Endocrine Disruptors. *J Xenobiot.* 2025;15(5):166. doi: [10.3390/jox15050166](https://doi.org/10.3390/jox15050166)
85. Cemali SH, Poyraz S, Belveren S, Taş S, Tamer MA, Döndaş NY, et al. Recent Insights in Multi-Target Drugs in Pharmacology and Medicinal Chemistry. *ChemMedChem.* 2025;20(18):e202500447. doi: [10.1002/cmdc.202500447](https://doi.org/10.1002/cmdc.202500447)
86. Rocca R. Multi-target profiling of antioxidant compounds, including repurposing and combination strategies. *Antioxidants.* 2025;14(2):220. doi: [10.3390/antiox14020220](https://doi.org/10.3390/antiox14020220)
87. Liu S, Liu J, Wang Y, Deng F, Deng Z. Oxidative Stress: Signaling Pathways, Biological Functions, and Disease. *MedComm (2020).* 2025;6(7):e70268. doi: [10.1002/mco2.70268](https://doi.org/10.1002/mco2.70268)
88. Papagiouvannis G, Theodosios-Nobelos P, Kourounakis PN, Rekkas EA. Multi-Target Directed Compounds with Antioxidant and/or Anti-Inflammatory Properties as Potent Agents for Alzheimer's Disease. *Med Chem.* 2021;17(10):1086-103. doi: [10.2174/1573406416666201013161303](https://doi.org/10.2174/1573406416666201013161303)
89. Liu J, Li K, Yi Z, Saqirile, Wang C, Yang R. Oxidative-Inflammatory Crosstalk and Multi-Target Natural Agents: Decoding Diabetic Vascular Complications. *Curr Issues Mol Biol.* 2025;47(8):614. doi: [10.3390/cimb47080614](https://doi.org/10.3390/cimb47080614)
90. Chaudhary J, Jain A, Dhingra A, Chopra B, Sharma V, Gupta J, et al. 1,3-Thiazole derivatives: A scaffold with considerable potential in the treatment of neurodegenerative diseases. *Curr Top Med Chem.* 2023;23(23):2185-96. doi: [10.2174/156802662366230719124850](https://doi.org/10.2174/156802662366230719124850)
91. Ruankham W, Pingaew R, Prachayasittikul V, Worachartcheewan A, Sathuphong S, Apiraksattayakul S, et al. Neuroprotective thiazole sulfonamides against 6-OHDA-induced Parkinsonian model: *in vitro* biological and *in silico* pharmacokinetic assessments. *RSC Adv.* 2025;15:4281-95. doi: [10.1039/D4RA04941A](https://doi.org/10.1039/D4RA04941A)
92. Jornada DH, dos Santos Fernandes GF, Chiba DE, de Melo TR, dos Santos JL, Chung MC. The Prodrug Approach: A Successful Tool for Improving Drug Solubility. *Molecules.* 2015;21(1):42. doi: [10.3390/molecules21010042](https://doi.org/10.3390/molecules21010042)
93. de Souza MM, Gini A, Moura JA, Scarim CB, Chin CM, dos Santos JL. Prodrug approach as a strategy to enhance drug permeability. *Pharmaceuticals.* 2025;18(3):297. doi: [10.3390/ph18030297](https://doi.org/10.3390/ph18030297)
94. Subbaiah M, Rautio J, Meanwell NA. Prodrugs as empowering tools in drug discovery and development: recent strategic applications of drug delivery solutions to mitigate challenges associated with lead compounds and drug candidates. *Chem Soc Rev.* 2024;53:2099-210. doi: [10.1039/D2CS00957A](https://doi.org/10.1039/D2CS00957A)
95. Chaturvedi P, Sharma R, Khare S, Shrivastava D, Singh A, et al. Prodrug-based drug delivery systems: Strategic approaches and emerging challenges in targeted therapeutics. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2025; doi: [10.1007/s00210-025-04570-5](https://doi.org/10.1007/s00210-025-04570-5)
96. Chen L, Zhao D, Zhu K, Wang D, Li Y, Qu M, et al. Indole-thiazole hybrids with anticancer potential. *Future Med Chem.* 2026;18(6):713-28. doi: [10.1080/17568919.2026.2620365](https://doi.org/10.1080/17568919.2026.2620365)
97. Dwarakanath D, Nayak YN, Kulal A, Pandey S, Ranganath Pai KS, Gaonkar SL. Synthesis, characterization and *in silico* studies of novel multifunctional imidazole-thiazole hybrids with potent antimicrobial and anticancer properties. *Sci Rep.* 2025;15:9809. doi: [10.1038/s41598-025-93249-1](https://doi.org/10.1038/s41598-025-93249-1)
98. Mishra I, Sharma V, Krishna G, Narayan S, Sethi VA, Dhakad PK, et al. Thiazole-Based Antioxidants: Pioneering a Decade of Therapeutic Advances. *Curr Top Med Chem.* 2026 Jan 26. doi: [10.2174/0115680266398772251028104003](https://doi.org/10.2174/0115680266398772251028104003)
99. Sinha S, Manju SL, Doble M. Chalcone-thiazole hybrids: Rational design, synthesis, and lead identification against 5-lipoxygenase. *ACS Med Chem Lett.* 2019;10(10):1415-22. doi: [10.1021/acsmchemlett.9b00193](https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00193)
100. Kumari G, Dhillon S, Rani P, Chahal M, Aneja DK, Kingler M. Development in the synthesis of bioactive thiazole-based heterocyclic hybrids utilizing phenacyl bromide. *ACS Omega.* 2024;9(17):18709-46. doi: [10.1021/acsomega.3c10299](https://doi.org/10.1021/acsomega.3c10299)
101. Klimoszek D, Jeleń M, Dołowy M, Morak-Młodawska B. Study of the lipophilicity and ADMET parameters of new anticancer diquinothiazines with pharmacophore substituents. *Pharmaceuticals.* 2024;17(6):725. doi: [10.3390/ph17060725](https://doi.org/10.3390/ph17060725)
102. Wu K, Kwon SH, Zhou X, Fuller C, Wang X, Vadgama J, et al. Overcoming challenges in small-molecule drug bioavailability: A review of key factors and approaches. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):13121. doi: [10.3390/ijms252313121](https://doi.org/10.3390/ijms252313121)

103. Tropsha A, Isayev O, Varnek A, Schneider G, Cherkasov A. Integrating QSAR modelling and deep learning in drug discovery: the emergence of deep QSAR. *Nat Rev Drug Discov.* 2024;23:141-55. doi: [10.1038/s41573-023-00832-0](https://doi.org/10.1038/s41573-023-00832-0)
104. Koirala M, Yan L, Mohamed Z, DiPaola M. AI-integrated QSAR modeling for enhanced drug discovery: From classical approaches to deep learning and structural insight. *Int J Mol Sci.* 2025;26(19):9384. doi: [10.3390/ijms26199384](https://doi.org/10.3390/ijms26199384)
105. Alkalbani N, Shahin L, Benzeghiba H, Obaid RS, Osaili TM, Ismail LC, et al. Artificial intelligence in functional food innovation: Bioactive enhancement and formulation optimization: A quasi-systematic review. *Food Chem X.* 2026;34:103628. doi: [10.1016/j.fochx.2026.103628](https://doi.org/10.1016/j.fochx.2026.103628)
106. Wang Y, Yang J, Fang B, Wang K, Fu Y. An AI-driven multilayer strategy and curated dataset for mining antioxidant peptides from yak bone collagen hydrolysates. *Food Res Int.* 2026;231(1):118689. doi: [10.1016/j.foodres.2026.118689](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2026.118689)
107. Xie D, Tian Y, Cao L, Guo P, Cai Z, Zhou J. 3D-QSAR, design, molecular docking and dynamics simulation studies of novel 6-hydroxybenzothiazole-2-carboxamides as potentially potent and selective monoamine oxidase B inhibitors. *Front Pharmacol.* 2025;16:1545791. doi: [10.3389/fphar.2025.1545791](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1545791)