

## ОБЗОРЫ

**АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

А.К. Мартусевич<sup>1</sup>, К.А. Карузин<sup>2</sup>, А.С. Самойлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»  
Минздрава России, Нижний Новгород

<sup>2</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

**Abstract**

The review presents modern ideas about antioxidants as pharmacological agents that form a special direction of drug therapy – antioxidant therapy. The article analyzes the general ideas about antioxidant therapy, its essence and basic principles. Special attention is paid to the characteristics of antioxidants. In particular, the available basic classifications of antioxidants are given, with a special emphasis on the division of these compounds by chemical composition, which directly determines the properties and mechanism of action of the substances under consideration. Such a view of the problem allows to use the existing spectrum of drugs with antioxidant properties as efficiently as possible and to develop innovative substances of directed action for correction of various diseases and pathological conditions.

**Key words:** antioxidants, mechanisms of the effect, classification, antioxidant therapy

В обзоре приведены современные представления об антиоксидантах как фармакологических агентах, формирующих особое направление медикаментозной терапии – антиоксидантную терапию. В статье проанализированы общие представления об антиоксидантной терапии, изложены ее сущность и основные принципы. Отдельное внимание уделено характеристике самих антиоксидантов. В частности, приведены имеющиеся основные классификации антиоксидантов, причем особый акцент сделан на подразделении данных соединений по химическому составу, который непосредственно определяет свойства и механизм действия рассматриваемых веществ. Подобный взгляд на проблему позволяет максимально эффективно использовать имеющийся арсенал лекарственных средств с антиоксидантными свойствами и разрабатывать инновационные вещества направленного действия для коррекции различных заболеваний и патологических состояний.

**Ключевые слова:** антиоксиданты, механизмы действия, классификация, антиоксидантная терапия

Известно, что окислительный метаболизм биологических систем, основанный на поддержании равновесия между процессами свободнорадикального окисления и нейтрализацией биорадикалов, способствует постоянному синтезу различных активных форм кислорода (АФК), в норме компенсируемому функционированием компонентов антиоксидантной системы. В случае превалирующего образования АФК над их утилизацией может формироваться окислительный стресс, включающий в том числе химическую модификацию биоорганических макромолекул вплоть до их деградации (Valentine S. et al., 1998; Halliwell B., Gutteridge J.M.C., 1999). Неконтролируемое прогрессирование данного процесса в условиях дисфункции или недостаточной активности антиоксидантной системы находит отражение в нарушениях на клеточном, тканевом и органном уровнях. Так, тканевой биорадикальный стресс является важным звеном патогенеза широкого спектра патологии, в частности, атеросклеротической и диабетической ангиопатий, ишемической болезни сердца, онкологических заболеваний, нейродегенеративных и аутоиммунных процессов, катарактогенеза и др. (Scandalios J.G., 1997; Halliwell B., Gutteridge J.M.C., 1999).

Следует отметить, что участие отдельных компонентов свободнорадикального окисления при развитии той или иной патологии неодинаково. Так, при формировании атеросклероза наибольшее значение имеют реакции, относящиеся к перекисному окислению липидов, тогда как при нейродегенеративной патологии на первый план выходит окислительная модификация протеинов, а при опухолевом росте превалирует оксидация нуклеиновых кислот (Aruoma O.I., 1996; Valentine S. et al., 1998). С другой стороны, участие всех компонентов в формировании любой патологии является облигатным, так как происходит окислительная модификация всех классов биомолекул, однако степень ее выраженности варьирует в значительных пределах и определяется патогенетическими особенностями конкретного заболевания.

Кроме того, в этом процессе могут принимать несколько различных механизмов. Например, окислительная модификация протеинов может осуществляться вследствие взаимодействия как с самими АФК, так и в результате оксидации реакционноспособными соединениями, синтезирующимися при липопероксидации. Дополнительным механизмом формирования и прогрессирования окислительного стресса служит инактивация ферментов антиоксидантной системы и системы детоксикации биорадикалами, что, в свою очередь, индуцирует интенсификацию перекисного окисления липидов, окислительную модификацию ДНК с нарушением физиологической репарации последней.

Несмотря на особенности реализации окислительного стресса, превалирующее значение в патогенезе различной патологии принадлежит различным процессам, являющимся компонентами свободнорадикального

окисления (Scandalios J.G., 1997; Halliwell B., Gutteridge J.M.C., 1999). Это позволяет предположить целесообразность назначения лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, при различной патологии, сопряженной с формированием окислительного стресса, причем специфичность патогенеза конкретного заболевания детерминирует выбор фармакологических «мишеней» для действия соединений

В связи с этим, в настоящее время активно применяются препараты различной химической структуры, обладающие достаточно выраженной антиоксидантной активностью, которые могут иметь природное происхождение или быть синтетическими (Rice-Evans C.A., Diplock A.T., 1993; Aguoma O.I., 1996, 1998). Следует подчеркнуть, что именно химическая структура антиоксиданта предопределяет механизмы и «точки приложения» эффекта конкретного препарата, и, следовательно, возможный спектр патологии, при которой целесообразно и эффективно его включение в комплексную схему лечения. Этот принцип и может быть заложен в основу фармакологического поиска, селекции и апробации инновационных лекарственных средств с превалирующими или дополнительными антиоксидантными свойствами.

Согласно наиболее распространенной среди многочисленных существующих классификаций антиоксидантов, последние принято подразделять по характеру реализации действия на косвенные (опосредованные) и прямые (направленные).

*Антиоксиданты косвенного действия.* Отличительной особенностью данного класса антиоксидантов является способность ингибировать процессы свободнорадикального окисления исключительно в биологических объектах (от клеточных органелл до целого организма), однако не могут реализовать собственный эффект при применении в условиях *in vitro*. Эта особенность связана с опосредованием действия антиоксидантов данного класса через один или несколько из следующих механизмов (Scandalios J.G., 1997; Wede I., 1998; Morel Y., Barouki R., 1999):

- модуляцию каталитических свойств энзиматических компонентов антиоксидантной системы;
- ингибирование синтеза биорадикалов за счет изменения протекания соответствующих реакций;
- модуляция процессов свободнорадикального окисления в сторону образования более инертных интермедиатов и конечных метаболитов;
- направленная гиперэкспрессия/ингибирование отдельных генов, кодирующих белки, сопряженные с антиоксидантной системой, механизмами антиокислительной репарации молекул ДНК и др.;
- нормализация метаболизма и т. д.

Следует дополнительно отметить, что фармакологические средства с превалирующими эффектами, не затрагивающими окислительный метаболизм, также способны оказывать влияние на процессы

липเปอร์оксидации, что будет служить их побочным действием. При этом косвенно реализация основного действия лекарственного препарата, связанная с нормализацией отдельных нарушенных метаболических реакций, в большинстве случаев будет обеспечивать оптимизацию соотношения активности про- и антиоксидантных систем. Данный феномен обусловлен тем обстоятельством, что, как уже указывалось, интенсификация свободнорадикального окисления вплоть до развития окислительного стресса – облигатный компонент патогенеза различной патологии (Halliwell B., Gutteridge J.M.C., 1999). Следовательно, эффективная коррекция этиологии заболевания косвенно приведет к нормализации процессов перекисного окисления липидов и уровня окислительной модификации биомакромолекул. На основании этого можно заключить, что практически любой фармакологический агент, способный обеспечивать полноценную коррекцию метаболических нарушений, является косвенным «антиоксидантом» организменного уровня.

*Антиоксиданты прямого действия.* Данный класс антиоксидантов, в отличие от предыдущего, непосредственно реализует антиоксидантную активность, которую представляется возможным зафиксировать не только в тестах *in vivo*, но и *in vitro*. Согласно мнению Холливелла и Гаттриджа (1995), рассматриваемая группа антиоксидантов включает «любую субстанцию, которая, присутствуя [в среде] в низкой концентрации, сравнимой с концентрацией способного окисляться субстрата, достоверно снижает или предотвращает окисление этого субстрата». Следует отметить, что большинство существующих лекарственных соединений, применяемых с целью достижения антиоксидантного эффекта, относятся именно к этому классу (Arzouma O.I., 1998; Halliwell B., 2000). Кроме того, новые разрабатываемые для внедрения в клиническую практику антиоксиданты также преимущественно имеют в качестве механизма прямое антиоксидантное действие. Данный факт обусловлен двумя основными причинами. Во-первых, в этом случае существенно облегчается первичный фармакологический скрининг потенциальных антиоксидантов, который при данном условии можно производить путем применения сравнительно доступных тест-систем *in vitro*. Во-вторых, наличие прямого антиоксидантного действия позволяет минимизировать влияние текущего функционально-метаболического статуса организма пациента на их эффективность.

С учетом того, что главным фактором, детерминирующим характер и конкретные особенности клинического эффекта антиоксиданта, является их химическая структура (Cadenas E., 1997; Halliwell B., 2000), принципиальным для направленного поиска антиоксидантов с необходимыми молекулярными мишенями и спецификой реализации основного действия служит их дополнительная классификация. Это позволяет осуществлять селективный

фармакологический скрининг антиоксидантов для нахождения веществ, обладающих требуемыми свойствами.

Следует подчеркнуть, что до настоящего времени единая, общепринятая классификация антиоксидантов отсутствует.

Одна из наиболее простых среди существующих классификаций антиоксидантов базируется на растворимости последних в воде или липидных растворителях [Владимиров Ю.А., 1998; Клебанов Г.И. с соавт., 1999]. В соответствии с данной классификацией принято выделять липофильные (жирорастворимые - токоферолы, билирубин, ретинол и т.д.) и гидрофильные антиоксиданты (водорастворимые - цистеин, аскорбиновая и мочевая кислоты и др.). Клинико-патогенетическая значимость данной классификации связана, во-первых, с тем, что она дает возможность подобрать оптимальную форму введения лекарственного соединения в организм, а также, во-вторых, предопределяет характер его распределения в клеточных и внеклеточных компартментах. Последнее обстоятельство непосредственно детерминирует особенности реализации эффектов антиоксидантов *in vivo*. В то же время данный классификационный принцип не включает информацию о превалирующем механизме эффекта рассматриваемых фармакологических соединений.

В связи с этим, Г.И. Клебановым с соавт. (1999) была предложена и обоснована классификация антиоксидантов, базирующаяся на делении их по клеточно-молекулярным мишеням. Согласно представлениям авторов, к основным молекулярным мишеням действия относятся активные формы кислорода, нерадикальные инициаторы свободнорадикального окисления, промежуточные продукты данного процесса и др. С другой стороны, необходимо отметить, что указанная классификация менее информативна для задач фармакологического скрининга, т. к. не включает сведений о различиях в химическом строении антиоксидантов и не учитывает дополнительные не прямые механизмы их эффекта.

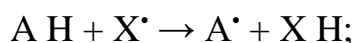
На этом основании в целях создания инновационных средств с антиоксидантной активностью была разработана категоризация антиоксидантов по их химическому составу (Rice-Evans С.А., Diplock А.Т., 1993). Так, были выделены фенольные, каротиноидные, тиольные, гидроксаматные антиоксиданты и другие их группы. Это дало возможность прогнозировать как потенциальную эффективность, так и основные клеточно-молекулярные мишени и степень гидрофобности отдельных соединений и их классов.

С учетом того, что каждая из перечисленных классификаций обладает рядом собственных достоинств и недостатков, наиболее оптимальным вариантом представляется сочетанное использование принципов данных систем категоризации. Для этой цели в основу классификации может быть положено наличие в лекарственном соединении отдельных специфических функциональных групп, которые обуславливают те или иные конкретные

антиоксидантные эффекты. В данном случае наиболее показательны связи вариантов химической структуры антиоксиданта и его фармакологическими свойствами и, следовательно, непосредственным механизмом реализации основного эффекта.

В настоящее время в соответствии с данным классификационным принципом принято выделять 5 наиболее общих групп антиоксидантов прямого действия: ловушки радикалов; комплексообразователи, катализаторы, полиены, доноры протона. Дополнительно следует подчеркнуть, что выделение данных категорий основано на учете только преобладающих в отношении антиоксидантного эффекта функциональных групп атомов. С другой стороны, приведенная классификация наиболее оптимальна для фармакологического скрининга прямых антиоксидантов с необходимым механизмом действия.

1. **Доноры протона** – соединения, способные легко отдавать протон водорода. С учетом этой особенности данных веществ они могут перехватывать свободнорадикальные молекулы, вступая с ними в следующую реакцию:



где АН – антиоксидант с подвижным атомом водорода, а  $X^{\bullet}$  – радикальный инициатор или промежуточный радикальный продукт свободнорадикального окисления

В дальнейшем образующиеся радикальные продукты реакции ( $A^{\bullet}$ ) способны к гомодимеризации или последующему взаимодействию с радикалами-инициаторами или интермедиатами запущенного свободнорадикального процесса ( $X^{\bullet}$ ). Кроме того, они также могут нейтрализоваться в побочных реакциях последнего (Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г., 1998). Следует подчеркнуть, что характер «аннигиляции» радикалов, формируемых антиоксидантом, определяется соотношением исходных концентраций реагентов, а также условиями протекания данного процесса.

Установлено, что антиоксидантная активность соединений данного класса может не полностью соответствовать степени угнетения интенсивности липопероксидации (Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г., 1998; Halliwell В., 2000).

Характеризуя в целом рассматриваемую группу антиоксидантов, необходимо отметить, что лекарственные вещества данной категории наиболее широко используются в клинической практике.

**1.1. Фенолы.** Данная подгруппа соединений имеет в качестве преобладающего механизма реализации антиоксидантного эффекта реакцию с перокси- ( $ROO^{\bullet}$ ) и алкокси-радикалами ( $RO^{\bullet}$ ), которые служат интермедиатами перекисного окисления липидов (Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г., 1998; Naguib Y.M.A., 1998; Bonnefont-Rousselot D.,

Segaud C., Jore D. et al., 1999). Показано, что химическая сущность антиоксидантных свойств фенолов ассоциирована с наличием в основной функциональной группе вещества атома водорода, обладающего высокой подвижностью.

Среди представителей данной группы одними из наиболее оптимальных являются «стерически затрудненные фенолы», особенностью которых служит внедрение в ароматическое ядро соединения пространственно крупных заместителей, располагающихся с соседние с гидроксильной группой положениях (Rice-Evans C.A., Diplock A.T., 1993). В то же время скорость реакции данного типа антиоксидантов с биорадикалами-активными формами кислорода относительно невысока (Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г., 1998; Bonnefont-Rousselot D., Segaud C., Jore D. et al., 1999). с другой стороны, фенолы достаточно эффективны в плане ингибирования процессов перекисного окисления липидов, не оказывают существенного влияния на окислительную модификацию белков. Эти особенности убедительно продемонстрированы в работах различных иностранных авторов (Mao S.J.T., Yates M.T., Jackson R.L., 1994; Halliwell B., Gutteridge J.M.C., 1995; Yan L.J. et al., 1996). Аналогично невысокому протективному потенциалу в отношении белковых макромолекул, выраженность антиоксидантного эффекта рассматриваемого подкласса соединений для нуклеиновых кислот также сравнительно низка. При этом некоторые антиоксиданты-фенолы (в частности, отдельные флавоноиды) могут выступать в качестве хелаторов катионов металлов, обладая комплексообразующими свойствами (Kojima S., 1995).

Интересно, что большинство антиоксидантов, имеющих фенольную действующую функциональную группу, способны в некоторых условиях проявлять прооксидантную активность. Известными факторами, повышающими риск развития подобного эффекта в организме человека и животных, являются:

- концентрация введенного соединения (Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г., 1998);

- исходный уровень интенсивности липопероксидации и продолжительность существования окислительного стресса (Зайцев В.Г., 2000);

- присутствие в реакционной среде значительных количеств катионов металлов переменной валентности (в частности, меди, железа, марганца и др.) [Buettner G.R., Jurkiewicz B.A., 1996; Kontush A. et al., 1996; Ohshima H., Yoshie Y., Auriol S., Gilibert, I., 1996].

В настоящее время наиболее значимыми представителями подкласса фенольных антиоксидантов являются инол (Paras A.M., 1992), пробукол (Mao S.J.T., Yates M.T., Jackson R.L., 1994; Bonnefont-Rousselot D., Segaud C., Jore D. et al., 1999), различные виды токоферола (Евстигнеева Е.П., Волков И.М., Чудинова В.В., 1998; Paras A.M., 1992), флавоноиды (Барабой В.А.,

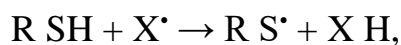
1996; Scandalios, J.G., 1997; Gordon M.H., Roedig-Penman A., 1998), производные фенолов и нафтолов (Papas A.M., 1992), отдельные соединения из группы эстрогенов (Tang M., Abplanalp W., Ayres S., Subbiah M.T., 1996; Martin C. et al., 1998), многие лазароиды (Rice-Evans C.A., Diplock A.T., 1993), катехины (Kawabata T., 1996; Plumb G.W., 1998) и фенолкарбоновые кислоты (Барабой В.А., 1996; Naguib Y.M.A., 1998).

**1.2. Азот-содержащие соединения гетероциклического ряда.** Данная подгруппа антиоксидантов изучена в меньшей степени по сравнению с фенолами. Предполагается, что механизм реализации их эффектов сопоставим с описанным выше для фенольных лекарственных веществ, однако подвижный атом водорода, отщепляющийся у фенолов от основной функциональной группы, у гетероциклических антиоксидантов от самого ароматического цикла в области его взаимодействия с атомом азота.

По аналогии с фенольными производными можно говорить о возможности формирования параллельного основному действию прооксидантного эффекта, но однозначные данные по этому вопросу в литературе отсутствуют.

Среди антиоксидантов-гетероциклов с доказанной антиоксидантной активностью можно выделить 5,6,7,8-тетрагидробиоптерин (Kojima S. et al., 1995), мелатонин (Melchiorri D. et al., 1996), производные 1,4-дигидропиридина (Rojstaczer N., Triggle D.J., 1996) и пирролопиримидина (Rohn T.T., Hinds T.R., Vincenzi F.F., 1996).

**1.3. Тиолсодержащие антиоксиданты.** Существующие представления о механизме реализации антиоксидантных свойств данных соединений включают два основных компонента. Во-первых, вещества, содержащие тиоловые функциональные группы могут служить донорами протона, образуя в качестве интермедиата тиольные радикалы [в дальнейшем подлежащие взаимной нейтрализации либо реакции с другими продуктами свободнорадикального окисления двойственный: тиоловые антиоксиданты способны выступать как в роли доноров протона (с образованием тиольных радикалов)]:



где R SH – молекула тиолсодержащего антиоксиданта, X<sup>•</sup> - продукт или интермедиат свободнорадикального окисления.

Кроме того, соединения, относящиеся к данному подклассу, обладают хелатирующими свойствами в отношении катионов металлов переменной валентности.

К особенностям антиоксидантного действия тиолсодержащих антиоксидантов следует причислить более выраженную способность к снижению интенсивности окислительной модификации протеинов (Yan L.J. et al., 1996). В то же время присутствие в реакционной среде тиольных радикалов с высоким окислительным потенциалом обуславливает



прооксидантные свойства веществ рассматриваемой подгруппы (Зайцев В.Г., 2001; Ueda J., Saito N., Ozawa T., 1996).

Следует отметить, что к данному подклассу антиоксидантов могут быть отнесены как эндогенные соединения – компоненты физиологической антиоксидантной системы (глутатион [Sato K., Sakagami H., 1997], цистеин, гомоцистеин [Ueda J., Saito N., Ozawa T., 1996]), так и синтетические вещества (N-ацетилцистеин [Ueda J., Saito N., Ozawa T., 1996], эрготионеин, дигидролипоевая кислота [Yan L.J. et al., 1996]).

**1.4.  $\alpha,\beta$ -Диенольные соединения.** Данная подгруппа веществ относительно немногочисленна, но имеет принципиальное значение, т.к., аналогично предыдущей, включает физиологические антиоксиданты. В настоящее время подробно раскрыт механизм реализации эффекта основного представителя рассматриваемой подгруппы - аскорбиновой кислоты (Девис М., Остин Дж., Патридж Д., 1999). Показано, что аскорбиновая кислота способна обратимо дегидрироваться с высвобождением протонов с трансформацией в дегидроаскорбиновую кислоту.

С другой стороны, подобное динамическое равновесие предопределяет наиболее выраженный среди всех приведенных выше подклассов антиоксидантов проокислительный эффект, затрудняющий во многих случаях применение данного соединения именно как прямого антиоксиданта, но обуславливающий его большое физиологическое значение [Buettner G.R., Jurkiewicz B.A., 1996; Halliwell B., 2000].

**1.5. Порфирины.** Данный подкласс прямых антиоксидантов в настоящее время активно изучается, хотя акцент исследований смещен не в плоскость антиоксидантных свойств, а на способность данных соединений выступать в качестве фотосенсибилизаторов.

Механизм реализации антиоксидантного эффекта раскрыт недостаточно полно, но предполагается наличие многих молекулярных мишеней для действия порфиринов. Он, в частности, включает возможность донации протонов, их комплексообразующую и хелатирующую способность, катализаторную активность в составе комплексов с некоторыми переходными металлами.

Среди порфиринов-антиоксидантов на первый план, как и в случае тиолсодержащих веществ, выходит компонент неферментной антиоксидантной системы организма - билирубин (Дудник Л.Б., Храпова Н.Г., 1998; Wu T.W. et al., 1996).

**2. Полиеновые соединения** – вещества, в химической структуре которых присутствуют несколько ненасыщенных связей. Указанные особенности химического строения полиенов предопределяют возможность их легкого окисления и, следовательно, конкуренции за взаимодействие с активными формами кислорода и радикалами с биологическими макромолекулами. Это позволяет предотвращать их окислительную модификацию (Rice-Evans C.A. et al., 2003; Olson J.A., 2006).

Непосредственный механизм антиоксидантного действия полиенов ассоциирован с ковалентным присоединением молекул-радикалов по двойным связям (Liebler D.C., McClure T.D., 2003). В то же время следует подчеркнуть, что собственная антиоксидантная активность соединений данного подкласса сравнительно низка (Васильева О.В., Любицкий О.Б., Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А., 1998), вследствие чего необходимо их сочетанное применение с антиоксидантами других групп. В частности, удачным вариантом является их комбинация с избыточной концентрацией доноров протона, способствующая синергетическому эффекту формируемой системы (Tesoriere L. et al., 1996).

Характеризуя особенности антиоксидантов полиенового ряда, нужно отметить, то они наиболее эффективны в отношении угнетения процессов липопероксидации по сравнению с интенсивностью коррекции окислительной модификации протеинов и нуклеиновых кислот.

Продемонстрированные рядом авторов прооксидантные свойства полиеновых соединений связаны с тем обстоятельством, что продукты их оксидации способны выступать в качестве интермедиатов в реакциях свободнорадикального окисления (Ланкин В.З. с соавт., 1999; Зайцев В.Г., 2001; Rice-Evans C.A. et al., 2003; Olson J.A., 2006).

Согласно представлениям J.A. Olson (2006), в данную подгруппу входят преимущественно естественные антиоксиданты, синтезируемые в организме человека, животных или растений. К ним относят, в частности, каротиноиды (ликопин, каротины, спириллоксантин, астаксантин, астацин и др.), ретиноиды (ретиноль, ретинол и его эфиры, ретиноевая кислота и др.), а также иные полиненасыщенные вещества.

**3. Катализаторы.** Данная группа соединений включает вещества, обеспечивающие удаление из среды активных форм кислорода и интермедиатов свободнорадикального окисления и не способствующие формированию новых радикалов. Другое название этого класса антиоксидантов – «имитаторы ферментов» (*enzyme mimetics*) [Cadenas E., 1997].

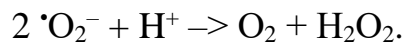
Отличительной чертой антиоксидантных средств рассматриваемой категории является сохранение их в практически неизменном виде и концентрации при введении пациенту, а также существенно более низких эффективных дозах. Это позволяет значительно снизить риск развития побочного действия антиоксидантов-катализаторов и добиваться прологированного эффекта.

Кроме того, в настоящее время отсутствуют сведения о наличии у соединений данного класса прооксидантной активности в физиологических условиях *in vitro* и *in vivo*.

Согласно представлениям В.Г. Зайцева (2001, 2003), наиболее существенный потенциал для клинического применения могут иметь имитаторы супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП). Также

возможна разработка аналогичных препаратов, способных имитировать действие каталазы.

*3.1. Соединения-имитаторы супероксиддисмутазы.* Основной характеристикой антиоксидантов данного класса служит обеспечение процесса дисмутации супероксид-анион-радикала ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) [Scandalios J.G., 1997; Valentine J.S. et al., 1998]. В физиологических условиях эта реакция обеспечивается СОД и протекает согласно механизму:



Среди органических соединений катализаторами рассматриваемой реакции могут выступать две группы молекул – нитроксилы и аминоксилы. В свою очередь среди них наиболее широкие исследования ведутся в отношении каталитических свойств и метаболической активности веществ нитроксильного ряда, которые способны выступать в качестве базиса для разработки инновационных антиоксидантов (Packer L., Cadenas E., 1996; Зайцев В.Г. с соавт., 2003).

Также к указанному классу антиоксидантов относятся комплексные соединения некоторых азосоединений, включающие ионы железа, меди, цинка, марганца как кофакторов, прежде всего – металлопорфирины, активно рассматриваемые с позиций фармакологического поиска (Patel M., Day B.J., 1999).

Следует отметить, что данный класс антиоксидантов ценен вследствие неспецифичности действия, что обусловлено их молекулярной мишенью (супероксид-анион-радикалом, который представляет собой первичную активную форму кислорода, синтезирующуюся в значительных количествах).

*3.2. Соединения-имитаторы глутатионпероксидазы.* Известно, что механизмом антиоксидантного действия глутатионпероксидазы *in vivo* служит трансформация потенциально токсичных гидропероксидов (ROOH) и перекиси водорода в химически инертные гидроксисоединения (ROH) и воду, которая осуществляется при посредничестве особого тиолового соединения – глутатиона (Valentine J.S. et al., 1998).

Основная доля глутатионпероксидаз имеет селенопротеиновое строение. На этом основании на протяжении последних десятилетий существенно возрос интерес исследователей к селен-содержащим веществам на предмет их антиоксидантных свойств, потенциально реализуемых именно за счет имитации действия рассматриваемого фермента. Результатом изысканий стало нахождение ряда подобных веществ, в частности эбселена (Cadenas E., 1996; Ramakrishnan N., Kalinich J.F., McClain D.E., 1996). Кроме того, аналогичная активность подтверждена для некоторых органических теллуриодержащих веществ (Cadenas E., 1996).

Однако следует подчеркнуть, что для обеспечения необходимого антиоксидантного эффекта в реакционной среде требуется присутствие аскорбиновой кислоты или глутатиона.

Учитывая продемонстрированный выше механизм реализации действия антиоксидантов данного класса, эти соединения ориентированы практически исключительно на ингибирование интенсивности процессов перекисного окисления липидов.

**4. «Ловушки радикалов».** Характерной особенностью антиоксидантов данной группы является фиксация свободных радикалов различного строения путем образования с ними специфических радикальных аддуктов с низкой реактогенностью (Cadenas E., 1996; Halliwell B., 2000).

Интересно, что первично синтезированные соединения, в последующем отнесенные к рассматриваемому классу, были ориентированы на использование их как спиновых меток при проведении электронного парамагнитного резонанса (ЭПР).

Наиболее изучены среди веществ-ловушек радикалов нитроны (в частности, фенил-трет-бутилнитрон), которые способны эффективно взаимодействовать как с супероксидными, так и с гидроксильными радикалами. Так, для них экспериментально (в условиях *in vivo*) подтверждена возможность коррекции окислительного стресса в клеточных структурах, локализованных в ЦНС (Floyd R.A., Carney J.M., 2002).

Указывая на особенности реализации эффекта антиоксидантов-биологовушек, следует отметить универсальность их действия на все звенья свободнорадикального окисления, что ассоциировано с удалением из реакционной среды первичных радикалов.

**5. Антиоксиданты с комплексообразующими (хелатирующими) свойствами.** Данные соединения имеют достаточно ограниченное применение вследствие того, что они осуществляют ингибирование исключительно металл-ассоциированных звеньев свободнорадикального окисления. Механизмом их действия служит хелатирование ионов металлов переменной валентности, участвующих в генерации активных форм кислорода (Владимиров Ю.А., 1998; Halliwell B., 2000). При этом дальнейшая судьба образовавшихся комплексов и возможность их включения в свободнорадикальные реакции определяется многочисленными внутренними (химическая структура самого соединения) и внешними факторами. В связи с этим, введение в организм способно индуцировать как антиоксидантный, так и прооксидантный эффекты, что существенно лимитирует применимость веществ данного класса. Важно отметить, что наличие и выраженность прооксидантного эффекта детерминируется не только строением комплекса, но и особенностями конкретного иницирующего свободнорадикальные процессы агента (Halliwell B., 2000).

Спектр соединений, которые могут быть причислены к рассматриваемому классу, достаточно широк и включает этилендиаминтетрауксусную кислоту и ее соли (трилон Б, комплексон III, версен), карнозин, десфероксамин; 1,10-батофенантролин (Halliwell B., 2000); многие флаванойды (Kawabata T. et al., 2006), карведилол (Tadolini B.,

Franconi F., 1998), соединения изоникотиноильного ряда (Hermes-Lima M., Nagy E., Ponka P., Schulman H.M., 1998).

### **Заключение**

В целом, в настоящее время спектр веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, достаточно широк. При этом ключевой момент, характеризующий возможности современной клинической фармакологии и фармакологического скрининга, - это установление взаимосвязи между химическим строением молекулы антиоксиданта и механизмом реализации его эффектов. С учетом данного факта принципиальную значимость приобретает обобщенная классификация антиоксидантов, базирующаяся на выделении основных функциональных групп соединений, оказывающих непосредственное действие на конкретные молекулярные мишени – определенные компоненты свободнорадикальных реакций в биологических системах. Это позволяет максимально эффективно использовать имеющийся арсенал лекарственных средств с антиоксидантными свойствами и разрабатывать инновационные вещества направленного действия для коррекции различных заболеваний и патологических состояний.

### **Список литературы:**

1. Бобырев В.Н., Почернява В.Ф., Стародубцев С.Г. с соавт. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей - основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1994. Т. 57, №1. С. 47-54.
2. Богач П.Г., Курский М.Д., Кучеренко Н.Е., Рыбальченко В.К. Структура и функции биологических мембран. К.: Вища школа, 1981. 336 с.
3. Варфоломеев С.Д. Простагландины – новый тип биологических регуляторов // Соросовский образовательный журнал. 1996. Т 1. С. 40-47.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252с.
5. Дементьева И.И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии. Москва, 2007. 161 с.
6. Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: МИА, 2009. 941 с.
7. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. Т. 66, № 4. С.66-70.
8. Зборовская И.А., Банникова М.В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // Вестник РАМН. 1995. №6. С.53-60.

9. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука, 2001. 340 с.
10. Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. К.: Морион, 2004. 160 с.
11. Камышников В.С. Карманный справочник врача по лабораторной диагностике. Минск: Бел. навука, 2002. 463 с.
12. Кения М.В., Лукаш А.И., Гуськов Е.П. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе // Успехи соврем. биологии. 1993. №4. С. 456-470.
13. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. и др. Антиоксидантная активность сыворотки крови // Вестник РАМН. 1999. №2. С. 15-22.
14. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. М., Мир, 2000. 469 с.
15. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней. Москва: МЕДпресс, 2006. 208 с.
16. Комов В.П., Иванова Е.Ю. Гормональная регуляция оборота супероксиддисмутазы в печени крыс // Вопросы медицинской химии. 1983. №5. С. 79–82.
17. Кондрашова М.Н. Отрицательные аэроионы и активные формы кислорода // Биохимия. 1999. Т. 64, №3. С. 430 – 432.
18. Конторщикова К.Н. Озонотерапия: биологические механизмы эффективности // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2004. № 3. С. 13
19. Конторщикова К.Н., Перетягин С.П. Закономерность формирования адаптационных механизмов организмов млекопитающих при системном воздействии низкими терапевтическими дозами озона Диплом №309 на открытие от 18.05.06 г.
20. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита // Успехи современной биологии. 1993. Т. 113, вып. 1. С. 107-122.
21. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // Успехи современной биологии. 1990. Т. 110, вып. 1(4). С. 20-33.
22. Максимова Т.М. Лекарственные средства природного происхождения, обладающие антиоксидантной активностью // Биоантиоксидант: Материалы международного симпозиума. Тюмень. 1997. С. 85–86.
23. Мартусевич А.А., Перетягин С.П., Мартусевич А.К. Молекулярные и клеточные механизмы действия синглетного кислорода на биосистемы // Современные технологии в медицине. 2012. №2. С. 128-134.
24. Мартусевич А.А., Соловьева А.Г., Мартусевич А.К. Влияние ингаляций синглетного кислорода на состояние про- и антиоксидантных

систем крови и энергетический метаболизм // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 156, №7. С. 51-53.

25. Мартусевич А.А., Мартусевич А.К., Перетягин С.П. Особенности действия синглетного кислорода и озона на процессы липопероксидации и антиоксидантную систему крови и тканей крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2013. Т. 99, №9. С. 1057-1066.

26. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Самоделкин А.Г., Соловьева А.Г., Мартусевич А.А., Иващенко М.Н. Биомедицина оксида азота (NO): функционально-метаболические аспекты. Нижний Новгород, 2017. 261 с.

27. Мартусевич А.К., Давыдюк А.В., Мартусевич А.А., Ковалева Л.К. Влияние физиологического донора оксида азота на окислительный метаболизм крови крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163, №5. С. 553-555.

28. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Ашихмин С.П., Перетягин С.П. Влияние ингаляций оксида азота на состояние окислительного и энергетического метаболизма крови крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101, №2. С. 180-188.

29. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы // Иммунология. 2002. № 3. Т. 23. С. 132–138.

30. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., И.А. Бондарь и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М., 2006. 556 с.

31. Перетягин С.П., Мартусевич А.К., Ванин А.Ф. Молекулярно-клеточные механизмы трансформации гомеостаза биосистем активными формами кислорода и азота // Медицинский альманах. 2013. №3. С. 80-81.

32. Перетягин С.П., Конторщикова К.Н., Мартусевич А.А. Оценка эффекта различных доз озона на процессы липопероксидации и кислородообеспечение крови *in vitro* // Медицинский альманах. 2012. № 2. С. 101-104.

33. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: Добро и зло // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. Т. 3. С. 4-10.

34. Тутельян В.А., Суханов Б.П., Астриевских А.Н., Поздняковский В.М. Биологически активные добавки в питании человека. Томск, 1999.

35. Хышиктуев Б.С., Хышиктуева Н.А., Иванов В.Н. Методы определения продуктов перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха и их клиническое значение // Клиническая лабораторная диагностика. 1996. №3. С. 13-15.

36. Шанин В.Ю. Патофизиология критических состояний. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. 435 с.

37. Anderson R. Ascorbic acid and immune functions: mechanism of immunostimulation // In «Vitamin C Ascorbic Acid». 1981. P. 249.

38. Anderson R., Lukey P.T., Theron A.J., Dippenaar U. Ascorbate and cysteine-mediated selective neutralisation of extracellular oxidants during N-

formyl peptide activation of human phagocytes // *Agents and Actions*. 1987. Vol. 20, N1/2. P. 77.

39. Barker F, Neuringer M, Johnson E, et al. Dietary zeaxanthin or lutein improves foveal photo-protection from blue light in xanthophyll-free monkeys // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005. Vol. 46. P. 1770.

40. Bendich A., D'Apolito P., Gabriel E., Machlin I.J. Modulation of the immune system function of guinea pigs by dietary vitamin E and C following exposure to oxygen // *Fed. Proc*. 1983. Vol. 42. P. 923.

41. Bendich A., Machlin I.J., Scandurra O. et al. The antioxidant role of vitamin C // *Adv. in Free Radical Biology & Medicine*. 1986. Vol. 2. P. 419.

42. Bettler J., Zimmer J.P., Neuringer M., DeRusso P.A. Serum lutein concentrations in healthy term infants fed human milk or infant formula with lutein // *Eur. J. Nutr*. 2010. Vol. 49, N 1. P. 45–51.

43. Bocci V.A. Scientific and medical aspects of ozone therapy // *State of the art. Arch Med Res*. 2006. Vol. 37. P. 425-435.

44. Bocci V., Larini A., Micheli V. Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis // *J. Altern. Complement. Med*. 2005. Vol. 11. P. 257-265.

45. Bresson J., Flynn A., Heinonen M. et al. Safety, bioavailability and suitability of lutein for the particular nutritional use by infants and young children // *EFSA Journal*. – 2008. - Vol. 823. – P. 1–24.

46. Burton G.W., Ingold K.U. Beta-carotene: an unusual type of antioxidant // *Science*. 1984. Vol. 224. P. 569-573.

47. Burton G.W., Wronska U., Stone L. et al. Biokinetics of dietary RRR-tocopherol in the male guinea pig at three dietary levels of vitamin C and two levels of vitamin E. Evidence that vitamin C does not «spare» vitamin E in vivo // *Lipids*. 1990. Vol. 25. P.199-210.

48. Canfield L., Clandinin M., Davies D. et al. Multinational study of major breast milk carotenoids of healthy mothers // *Eur. J. Nutr*. 2003. Vol. 42. P. 133–141.

49. Capeding R., Gepanayao C.P., Calimon N. et al. Lutein-for-tified infant formula fed to healthy term infants: evaluation of growth effects and safety // *Nutr. J*. 2010. Vol. 21, N 9. P. 22.

50. Carpenter S., Knaus M., Suh M. Association between lutein, zeaxanthine and age related macula degeneration. An overview // *Crit. Rev. Food Sci*. 2009. Vol. 49, N4. P. 313–326.

51. Craft N.E., Haitema H.B., Garnett K.M. et al. Carotenoid, tocopherol and retinol concentrations in the elderly human brain // *J. Nutr. Health Aging*. 2004. Vol. 8. P. 156–162.

52. De Whalley C.V., Rankin S.M., Houlst J.R.S. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages // *Biochem. Pharmacol*. 1990. Vol. 39. P. 1743-1750.



53. Delorenze G.N., McCoy L., Tsai A.-L. et al. Daily intake of antioxidants in relation to survival among adult patients diagnosed with malignant glioma // *BMC Cancer*. 2010. Vol. 10. P. 215.

54. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL // *Free Radical Biol. Med.* 1992. Vol. 13. P. 341-390.

55. Evans R.M., Currie L., Campbell A. The distribution of ascorbic acid between various cellular components of blood, in normal individuals, and its relation to the plasma concentration // *Brit. J. Nutr.* 1982. Vol. 47. P. 473.

56. Frei B. Natural antioxidants in human health and disease. Orlando, FL: Academic Press, 1993.

57. Frei B., Gaziano J.M. Content of antioxidants, preformed lipid hydroperoxides and cholesterol as predictors of the susceptibility of human LDL to metal ion-dependent and independent oxidation // *J. Lipid Res.* 1993. Vol. 34. P. 2135-2145.

58. Frei B., Stocker R., Ames B.N. (1988) Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988. Vol. 85. P. 9748-9752.

59. Fukuzawa K., Inokami Y., Tokumura A. et al. Rate constants for quenching singlet oxygen and activities for inhibiting lipid peroxidation of carotenoids and alpha-tocopherol in liposomes // *Lipids.* 1998. Vol. 33. P. 751–756.

60. Haddad W., Sovied E., Coscas G. et al. Macular pigments and age-related macular degeneration. Clinical implications // *Bull. Soc. Belge Ophtalmol.* 2006. Vol. 301. P. 15–22.

61. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy // *Lancet.* 1984. P.1396-98.

62. Halliwell B.J., Cuttidge M.C. Free radicals in Biology and Medicine. Third edition. Oxford: Oxford University Press, 1999. 937 p.

63. Hardy P., Dumont I., Bhattacharya M. et al. Oxidants, nitric oxide and prostanooids in the developing ocular vasculature: a basis for ischemic retinopathy // *Cardiovasc. Res.* 2000. Vol. 47. P. 489–509.

64. Holden J., Eldridge A., Beecher G. et al. Carotenoid content of U.S. foods: An update of the database // *J. Food Comp. Anal.* 1999. Vol. 12. P. 169–196.

65. Jewell V.C., Mayes C.B.D., Tubman T.R.J. et al. A comparison of lutein and zeaxanthin concentrations in formula and human milk samples from Northern Ireland mothers // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 58. P. 90–97.

66. Johnson E.J., McDonald K., Caldarella S.M. et al. Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women // *Nutr. Neurosci.* 2008. Vol. 11, N 2. P. 75–83.

67. Krinsky N.L. Membrane antioxidants // *Ann. NY. Acad. Sci.* 1988. Vol. 551. P. 17-33.

68. Landrum J.T., Bone R.A., Chen Y. et al. Carotenoids in the human retina // *Pure Appl. Chem.* 1999. Vol. 71. P. 2237–2244.
69. Leung I.Y., Snodderly D.M., Neuringer M. et al. Nutritional effects of n-3 fatty acids, lutein and zeaxanthin on the lipofuscin accumulation in the foveal retinal pigment epithelium of rhesus monkeys // *IOVS.* 2006. Vol. 47. P. 2822.
70. Lian F., Hu K.-Q., Russell R.M.; Wang X.-D.  $\beta$ -Cryptoxanthin suppresses the growth of immortalized human bronchial epithelial cells and non-small-cell lung cancer cells and up-regulates retinoic acid receptor b expression // *International Journal of Cancer.* 2006. Vol. 119, №9. P. 2084–2089.
71. Liebler D.C. Antioxidant reactions of carotenoids // *Ann. NY. Acad. Sci.* 1993. Vol. 691. P. 20-31.
72. Lorenzo Y., Azqueta A., Luna L., et al. The carotenoid  $\beta$ -cryptoxanthin stimulates the repair of DNA oxidation damage in addition to acting as an antioxidant in human cells *Carcinogenesis.* 2008. Vol. 30, N 2. P. 308–314.
73. Lynch S.M., Morrow J.D., Roberts L.J. II, Frei B. (1994) Formation of non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanes) in plasma and low density lipoprotein exposed to oxidative stress in vitro // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 93. P. 998-1004.
74. Martínez-Sánchez G, Delgado-Roche L, Díaz-Batista A, Pérez-Davison G, Re L. Effects of ozone therapy on haemostatic and oxidative stress index in coronary artery disease // *Eur. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 691. P. 156-162.
75. Perrone S., Longini M., Marzocchi B. et al. Effects of lutein on oxidative stress in the term newborn: a pilot study // *Neonatology.* 2010. Vol. 9, N1. P. 36–40.
76. Pryor W.A. Free radicals and lipid peroxidation: what they are and how they got that way // In: Frei B. (ed.) *Natural antioxidants in human health and disease.* Orlando, FL: Academic Press. 1994. P. 1-24.
77. Retsky K.L., Freeman M.W., Frei B. Ascorbic acid oxidation product(s) protect human low density lipoprotein against atherogenic modification // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. P. 1304-1309.
78. Shao A., Hathcock J.N. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2006. Vol. 45, N 3. P. 289–298.
79. Shiraki A. et al. Role of  $\text{Ca}^{2+}$  mobilization and  $\text{Ca}^{2+}$  sensitization in 8-iso-PGF 2 alpha-induced contraction in airway smooth muscle // *Clin. Exp. Allergy.* 2009. Vol. 39, № 2. P. 236-245.
80. Spicuzza L. et al. Effect of 8-isoprostaglandin F2 $\alpha$  on acetylcholine release from parasympathetic nerves in guinea pig airways // *Eur. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 416. P. 231-234.
81. Stahl W., Sies H. Antioxidant effects of carotenoids: implication in photoprotection in humans // In: *Handbook of anti-oxidants.* Eds. Cadenas E, Packer L. N.Y.: Marcel Dekker, 2002. P. 223–233.
82. Stahl W., Sies H. Effects of carotenoids and retinoids on gap junctional communication // *Biofactors.* 2001. Vol. 15. P. 95–98.

83. Stocker R., Frei B. Endogenous antioxidant defences in human blood plasma // In: Sies H. (ed.) Oxidative stress: oxidants and antioxidants. London: Academic Press. 1991. P. 213-243.

84. Stocker R., Glazer A.N., Ames B.N. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin // PNAS. 1987. Vol. 84. P. 5918-5922.

85. Theron A., Anderson R. Investigation of the protective effects of the antioxidants ascorbate, cysteine, and dapsone on the phagocyte-mediated oxidative inactivation of human 1-protease inhibitor in vitro // Am. Rev. Respir. Dis. 1985. Vol. 132. P. 1049.

86. Yilmaz T., Kogan E.G. The role of oxidants and antioxidants in adenoid hypertrophy in children // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2004. Vol. 68, N8. P. 1053–1058.

87. Viebahn-Haensler R. The use of ozone in medicine. Medicina Biologica, 1999. 148 p.

88. Zimmer J.P., Hammond B.R. Possible influences of lutein and zeaxanthin on the developing retina // J. Clin. Ophthalmol. 2007. Vol. 1, N1. P. 25–35.