

ДИСКУССИЯ

СВЯЗЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И МИШЕНЬЮ ДЕЙСТВИЯ КАК ОСНОВА КЛАССИФИКАЦИИ АНТИОКСИДАНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

В. Г. Зайцев, О. В. Островский, В. И. Закревский¹

Ключевые слова: антиоксиданты, свободнорадикальное окисление, перекисное окисления липидов, лекарственные препараты

Существование живых организмов на Земле (кроме небольшого числа бактерий — облигатных анаэробов) невозможно без кислорода, являющегося неотъемлемым компонентом метаболических процессов. Однако при включении кислорода в процессы жизнедеятельности организма образуются активированные производные молекулярного кислорода — активные формы кислорода (АФК). АФК инициируют реакции свободнорадикального окисления (СРО, в том числе перекисное окисление липидов — ПОЛ), приводящие к химической модификации и разрушению биомолекул [23, 53]. Избыточная продукция АФК и(или) нарушения нормального функционирования систем антиоксидантной защиты вызывают усиленное окислительное повреждение биомолекул, что приводит к развитию дисфункции клеток и тканей организма (окислительный стресс). Окислительное повреждение тканей играет ключевую роль в развитии многих заболеваний, например, атеросклероза, ишемической болезни сердца, диабетических ангиопатий, нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний, рака, катаракты и др. [23, 48].

Вклад различных звеньев СРО в развитие определенных патологических процессов может существенно отличаться: в одних случаях наиболее важное значение имеют реакции ПОЛ (например, при атеросклерозе), в других — окислительное повреждение белков (нейродегенеративные заболевания), в третьих — модификация нуклеиновых кислот (опухоль) [12, 21, 23, 53]. Разумеется, ни при одном виде патологии не наблюдается изолированного повреждения только одного вида биомолекул. Так, окислительное повреждение белков возможно как в результате воздействия АФК, так и вследствие химического взаимодействия белков с реакционноспособными продуктами ПОЛ. С другой стороны, окислительная инактивация ферментов защитных систем организма способствует усилению интенсивности ПОЛ и нарушению репарации окислительных повреждений нуклеиновых кислот. Тем не менее, можно обоснованно говорить, что при различных

заболеваниях ведущее значение в развитии патологических изменений тканей будут иметь различные звенья процесса СРО [23, 48]. Соответственно и наиболее эффективными будут лекарственные препараты с различными мишенями антиоксидантного действия.

Для фармакологической коррекции окислительного стресса широко используют природные или синтетические антиоксиданты (АО) различной химической природы [12, 13, 43]. Естественно, что химическая структура АО определяет и мишени их действия в процессе коррекции окислительного стресса. Соответственно учет такой взаимосвязи может оказаться полезен при поиске и разработке новых антиоксидантных лекарственных препаратов.

Все АО могут быть разделены на АО косвенного (опосредованного) действия и АО прямого (направленного) действия.

АО косвенного действия способны снижать интенсивность СРО только в биологических объектах (от клеточных органелл до целого организма), но неэффективны *in vitro*. Механизмы их действия могут быть различны: активация (реактивация) антиоксидантных ферментов; подавление в организме реакций, приводящих к образованию АФК; сдвиг реакций СРО в сторону образования менее реакционноспособных соединений; селективная индукция генов, кодирующих белки систем антиоксидантной защиты и репарации повреждений; нормализация обмена веществ и т.д. [33, 48, 54]. Очевидно, что препараты, обладающие фармакологической активностью, иной, чем антиоксидантная, также могут снижать интенсивность процессов СРО и степень окислительного повреждения *in vitro*. При патологии интенсивность СРО повышена в той или иной степени практически во всех случаях [21, 23, 48]. Нормализация тех или иных обменных процессов в организме должна по логике приводить к снижению продукции АФК и уровня СРО. Таким образом, любое вещество, нормализующее метаболические процессы в организме, способно на уровне организма проявить “антиоксидантный” эффект.

АО прямого действия, наоборот, обладают непосредственными антирадикальными свойствами, которые можно обнаружить в тестах *in vitro*. В. Halliwell и J. M. C. Gutteridge [22] определяют такие АО, как “лю-

¹ Кафедра биохимии (зав. — проф. О. В. Островский) Волгоградской медицинской академии, Волгоград, 400066, пл. Павших борцов, 1. E-mail: diamondaspid@tele-kom.ru

бую субстанцию, которая, присутствуя [в среде] в низкой концентрации, сравнимой с концентрацией способного окисляться субстрата, достоверно снижает или предотвращает окисление этого субстрата”. Большую часть широко используемых лекарственных препаратов антиоксидантного действия составляют АО прямого действия [13, 24, 43]. Им же уделяется основное внимание при поиске новых АО, имеющих перспективы клинического применения. Это связано с тем, что первичный скрининг таких АО можно эффективно проводить с использованием относительно простых тест-систем *in vitro*, и с тем, что эффективность АО прямого действия меньше зависит от функционального состояния метаболических систем организма.

Особенности антиоксидантного действия веществ определяются в первую очередь их химической природой [17, 24], поэтому для целенаправленного поиска АО с конкретными мишенями действия и определенными особенностями проявления антиоксидантных свойств желателен представлять себе, среди каких классов веществ следует проводить в первую очередь проводить скрининг.

На сегодня общепринятая классификация АО прямого действия отсутствует. Простейшая классификация основана на растворимости веществ в водной и липидной фазе и позволяет выделить две группы АО: гидрофильные (водорастворимые; например, аскорбиновая кислота, мочевая кислота, цистеин) и липофильные (жирорастворимые; токоферолы, ретинол, билирубин) [4, 10]. Эта классификация позволяет оценить, в каких (липидных или водных) компартментах организма преимущественно будут концентрироваться и соответственно эффективно действовать те или иные АО. Однако эта классификация не позволяет группировать АО по механизму их действия.

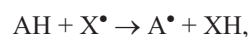
Такую возможность дает деление АО по конкретным мишеням их действия (АФК, нерадикальные инициаторы СРО, радикалы-промежуточные продукты СРО и т.д.) [10, 43]. Тем не менее эта классификация мало пригодна для использования в целях поиска новых АО, поскольку не учитывает химической структуры веществ и, следовательно, не позволяет с той или иной долей уверенности предсказывать возможность наличия антиоксидантных свойств и эффективность вещества X определенного химического строения.

Решению подобной задачи в большей степени соответствует классификация АО по их химической структуре (фенольные АО, тиолы, каротиноиды, гидроксаматы и т.д.) [43]. Такой способ группировки позволяет искать новые перспективные соединения среди более узких определенных групп веществ с одновременным учетом степени их липофильности.

Наиболее удобным представляется совмещение достоинств перечисленных классификаций, т.е. подразделение АО по наличию в структуре молекулы определенных функциональных групп, связанных с проявлением антиоксидантных свойств. В этом случае

наиболее наглядна взаимосвязь между химической структурой и свойствами АО, т.е. зависимость между наличием определенных функциональных групп и механизмом действия АО. Анализ имеющихся литературных данных позволяет сгруппировать АО прямого действия в пять основных категорий: доноры протона; полиены; катализаторы, ловушки радикалов; комплексообразователи. Подобная классификация не претендует на абсолютную полноту, поскольку учитывает лишь основные структурные элементы молекул, отвечающие за проявление веществом антиоксидантных свойств. Однако предлагаемое деление удобно использовать в работах по поиску и первичному скринингу новых АО прямого действия с определенным (заданным) механизмом действия.

1. Доноры протона. Вещества с легкоподвижным атомом водорода перехватывают свободные радикалы по реакции:



где AH — АО с подвижным атомом водорода, а X[•] — радикальный инициатор или промежуточный радикальный продукт СРО.

Радикалы А[•], в зависимости от соотношений концентраций реагирующих соединений и условий протекания реакции, могут элиминироваться при взаимодействии с радикалами X[•] или А[•] либо вступают в побочные реакции продолжения цепи СРО [2]. Антирадикальная активность АО — доноров протона может не коррелировать с эффективностью ингибирования ПОЛ [2, 23]. Доноры протона — наиболее обширная группа АО, нашедших медицинское применение.

1.1. Фенолы. Основным механизмом антиоксидантного действия веществ этой группы является взаимодействие с образующимися в ходе ПОЛ перокси-(ROO[•]) и алкокси-радикалами (RO[•]) [2, 14, 34] за счет легко подвижного атома водорода одной или нескольких фенольных групп в составе молекулы АО. Наибольшей эффективностью обладают так называемые “стерически затрудненные фенолы”, в ароматическое ядро которых введены пространственно крупные заместители в соседние с ОН-группой положения [43]. С радикальными АФК фенольные АО взаимодействуют очень слабо [2, 14]. Фенольные АО эффективно подавляют реакции ПОЛ, но практически неспособны защищать белки от окислительного повреждения [22, 30, 56]. Эффективность защиты нуклеиновых кислот от окислительной модификации также невысока. Некоторые АО фенольного типа (например, часть флавоноидов) способны хелатировать катионы металлов [26], выступая в роли АО-комплексообразователей. Фенольным АО свойственно наличие в определенных условиях прооксидантных свойств: установлена зависимость прооксидантного эффекта фенольных АО от концентрации АО [2], от интенсивности и длительно-

сти протекания процессов СРО [8] и от наличия в среде катионов металлов переходной валентности (железо, медь, марганец и др.) [16, 28, 36].

Основные представители: токоферолы [2, 7, 40], ионол [40], пробукол [14, 30], производные фенолов и нафтолов [40], флавоноиды [1, 20, 46], катехины [26, 41], фенолкарбоновые кислоты [1, 34], эстрогены [31, 50], лазароиды [43].

1.2. Азот-содержащие гетероциклические вещества. Механизм действия, по-видимому, аналогичен таковому фенольных АО. Высокой подвижностью в молекуле таких веществ обладает атом водорода, связанный с азотом в составе ароматического гетероцикла. Возможность прооксидантного действия не изучена. Основные представители: мелатонин [32], производные 1,4-дигидропиридина [45], 5,6,7,8-тетрагидробио-птерин [27], производные пирролопиримидина [44].

1.3. Тиолы. Механизм действия двойственный: тиоловые АО способны выступать как в роли доноров протона (с образованием тиольных радикалов)



так и в роли хелаторов катионов переходных металлов. Более эффективны, чем фенольные АО, в предотвращении окислительного повреждения белков [56]. За счет образования тиольных радикалов способны проявлять прооксидантный эффект [9, 52]. Основные представители: глутатион [47], цистеин, гомоцистеин, N-ацетилцистеин [47], эрготионеин, дигидролипоевая кислота [56].

1.4. α, β -Диенолы. Установлен механизм действия основного представителя этой группы АО: аскорбиновой кислоты [5] — она легко отдает протоны, превращаясь в дегидроаскорбиновую кислоту (процесс обратим). Аскорбиновая кислота во многих случаях проявляет прооксидантные свойства [15, 24].

1.5. Порфирины. Механизм действия, по-видимому, множественный: доноры протона, комплексообразователи, катализаторы (в виде комплексов с катионами некоторых металлов — см. ниже). Основной представитель: билирубин [6, 55].

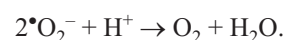
2. Полиены (вещества с несколькими ненасыщенными связями). Легко окисляются, конкурируя за АФК и радикалы с биомолекулами и тем самым защищая последние от окисления [37, 43]. Способны взаимодействовать и различными свободными радикалами, ковалентно присоединяя их по двойной связи [29]. Обладают невысокой антиоксидантной активностью [3], но сочетание с АО — донорами протона (при условии более высокой молярной концентрации последних) приводит к усилению антиоксидантного эффекта смеси [51]. Полиеновые АО защищают белки и нуклеиновые кислоты гораздо слабее, чем липиды. Могут проявлять прооксидантное действие, поскольку продукты окисления полиенов обычно достаточно легко вовле-

каются в дальнейшее развитие реакций СРО [9, 11, 37, 43].

Основные представители: ретиноиды (ретиноль, ретиноевая кислота, ретинол и его эфиры) и каротиноиды (каротины, ликопин, спириллоксантин, астацин, астаксантин и др.) [37].

3. Катализаторы. Вещества, способные катализировать элиминацию АФК и промежуточных продуктов СРО без образования новых свободных радикалов. Известны также под названием “имитаторы ферментов” (*enzyme mimetics*) [17]. В отличие от рассмотренных выше групп АО прямого действия АО-катализаторы эффективны в значительно более низких концентрациях и не расходуются в ходе реакций элиминации АФК и продуктов СРО. Это значит, что они могут быть использованы в гораздо меньших дозах, их эффект в организме будет сохраняться более длительное время, а вероятность побочного действия у них гораздо меньше. Кроме того, пока нет данных о возможности проявления АО данной группы прооксидантного действия в условиях, близких к физиологическим. Наибольшие перспективы в медицинском применении имеют имитаторы супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП). Предпринимаются попытки создания имитаторов каталазы, способных функционировать при физиологических условиях.

3.1. Имитаторы СОД. СОД является ферментом, катализирующим дисмутацию супероксид-анион-радикала ($\text{O}_2^{\cdot -}$) [48, 53]:



Из органических соединений известны две группы веществ, способных катализировать дисмутацию $\text{O}_2^{\cdot -}$ по различным механизмам: нитроксилы и аминоксилы. В настоящее время наиболее активно исследуется распределение в организме, метаболизм и токсикология нитроксидов, рассматриваемых в качестве перспективной основы новых медицинских АО [38]. Высокоактивными и малотоксичными имитаторами СОД являются комплексы некоторых азотсодержащих органических соединений с катионами марганца, железа, цинка, меди, в первую очередь металлопорфирины, наиболее интенсивно изучаемые с точки зрения перспектив фармакологического применения [39]. Из всех АО, известных на сегодняшний день, действие имитаторов СОД наиболее универсально, поскольку их мишенью является супероксид-анион-радикал — один из видов первичных АФК, в больших количествах образующихся в клетках.

3.2. Имитаторы ГП. ГП катализирует превращение опасных для организма органических гидропероксидов (ROOH) и H_2O_2 в инертные гидроксисоединения (ROH) и воду соответственно при участии тиол-содержащего пептида глутатиона [53]. Большинство ГП являются селенопротеинами. После выяснения ключевой роли селена в функционировании ГП начался це-

ленарправленный поиск селеноорганических соединений с ГП-подобной активностью. В настоящее время известно уже много таких веществ, наиболее изученным из которых является эбселен [17, 42]. ГП-подобная активность обнаружена также у некоторых теллур-содержащих соединений [17]. Для проявления каталитической активности эти АО требуют наличия в среде глутатиона или аскорбиновой кислоты. Соответственно механизму действия, имитаторы ГП эффективны почти исключительно для снижения интенсивности ПОЛ.

4. Ловушки радикалов. К этой группе АО относятся вещества, образующие при взаимодействии со свободными радикалами аддукты радикальной природы с ограниченной реакционной способностью [17]. Изначально такие вещества были синтезированы в качестве спиновых меток для использования в аналитической спектроскопии электронного парамагнитного резонанса. Типичными представителями ловушек радикалов являются нитроны, в частности, фенил-трет-бутилнитрон, эффективно связывающие супероксидные и гидроксильные радикалы. В экспериментах на животных показан протективный эффект нитронов при окислительном повреждении центральной нервной системы [19]. Могут ингибировать все звенья СРО за счет элиминации первично продуцирующихся АФК.

5. Комплексообразователи (хелаторы). Ингибируют *только* металло-зависимые реакции СРО за счет связывания катионов металлов переходной валентности, катализирующих реакции образования АФК [4, 21]. Способность образовавшихся комплексов участвовать в реакциях СРО зависит как от природы комплекса, так и от большого числа иных факторов. Могут проявлять в зависимости от условий эксперимента как анти-, так и прооксидантные свойства, причем прооксидантное действие зависит не только от химической природы вещества, но и природы инициаторов процессов СРО [21].

Так, в условиях индукции ПОЛ липосом Fe^{2+} этилендиаминотетрауксусная кислота (ЭДТА) удлиняет латентный период развития хемилюминесценции, что говорит о ее антиоксидантном действии. ЭДТА также является эффективным антиоксидантом при Cu^{2+} -зависимой стимуляции ПОЛ [21]. С другой стороны, в присутствии H_2O_2 , органических гидропероксидов или аскорбиновой кислоты комплексы ЭДТА с Fe^{2+} или Fe^{3+} существенно увеличивают скорость образования гидроксильных радикалов в сравнении с соответствующими катионами [21, 44]. 1,10-батофенантролин подавляет Fe^{2+} -зависимое и усиливает Cu^{2+} -зависимое образование гидроксильных радикалов в присутствии H_2O_2 [21]. Дефероксамин и карнозин проявляют эффективное антиоксидантное действие при металло-зависимой индукции ПОЛ даже в присутствии H_2O_2 [21], но нитрилтриуксусная кислота и 8-гидроксихинолин существенно усиливают прооксидантное действие катионов переходных металлов [18]. С другой сто-

роны, образование комплексов с Fe^{3+} является одним из механизмов антиоксидантного действия некоторых флавоноидов [26] и ведущим механизмом антиоксидантного действия адреноблокатора карведилола [49] и изоникотиноильных соединений [25].

Основные представители: ЭДТА и ее соли (трилон Б, версен, комплексен III), дефероксамин, 1,10-батофенантролин, карнозин [21], изоникотиноильные соединения [25], некоторые флавоноиды [26], карведилол [49].

На сегодняшний день нет сомнений в важности и актуальности поиска новых химических соединений, которые обладают антиоксидантными свойствами и на основе которых могут быть созданы лекарственные препараты, перспективные для применения в лечении таких заболеваний, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, нейродегенеративные заболевания, сосудистые осложнения при сахарном диабете, катаракта, аутоиммунные и воспалительные заболевания, заболевания печени. Наибольший интерес вызывает возможность выявления АО, специфически действующих на конкретные звенья процесса СРО в целом и ПОЛ в частности. Важным при этом представляется выбор для дальнейших доклинических испытаний таких веществ, которые, наряду с высокой эффективностью антиоксидантного действия, проявляли бы минимум побочных эффектов.

Приведенные выше сведения демонстрируют, что наиболее широко используемые в медицине группы АО — доноры протонов (токоферол, пробукол, аскорбиновая кислота) и полиены (ретинол, каротиноиды) — эффективны преимущественно против ПОЛ, но слабо защищают от окислительного повреждения белки и нуклеиновые кислоты. Комплексообразователи могут защищать организм только от металло-зависимых процессов СРО. Наибольшие перспективы клинического применения имеют, на наш взгляд, представители групп катализаторов и ловушек радикалов: в первую очередь за счет наиболее универсального ингибирующего действия на СРО (эти АО способны элиминировать АФК, являющиеся первичными инициаторами СРО в организме). Кроме того, АО-катализаторы не расходуются в ходе защитных реакций, а значит, могут быть использованы в существенно меньших дозах, чем АО других рассмотренных выше групп.

Таким образом, учет связи между химической структурой и мишенями действия АО является, на наш взгляд, необходимой предпосылкой для целенаправленного поиска новых АО с определенными мишенями действия и заранее заданными свойствами для наиболее эффективного лечения конкретных заболеваний, ключевую роль в развитии которых играют те или иные звенья СРО.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Барабой, *Биологическое действие растительных фенольных соединений*, Наукова думка, Киев (1976).

2. Е. Б. Бурлакова, С. А. Крашаков, Н. Г. Храпова, *Биол. мембраны*, **15**(2), 137 – 167 (1998).
3. О. В. Васильева, О. Б. Любичкий, Г. И. Клебанов, Ю. А. Владимиров, *Биол. мембраны*, **15**(2), 177 – 183 (1998).
4. Ю. А. Владимиров, *Вестн. РАМН*, № 7, 43 – 51 (1998).
5. М. Девис, Дж. Остин, Д. Патридж, *Витамин С: Химия и биохимия*, Мир, Москва (1999).
6. Л. Б. Дудник, Н. Г. Храпова, *Биол. мембраны*, **15**(2), 184 – 190 (1998).
7. Е. П. Евстигнеева, И. М. Волков, В. В. Чудинова, *Биол. мембраны*, **15**(2), 119 – 135 (1998).
8. В. Г. Зайцев, *Вестн. Волгоградской медицинской академии*, № 6, 130 – 133 (2000).
9. В. Г. Зайцев, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Волгоград (2001).
10. Г. И. Клебанов, Ю. О. Теселкин, И. В. Бабенкова и др., *Вестн. РАМН*, № 2, 15 – 22 (1999).
11. В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Г. Г. Коновалова, А. И. Козаченко, *Тр. национальной конф. "Свободные радикалы и болезни человека"*, Смоленск (1999), сс. 66 – 67.
12. О. I. Агуома, *Free Radical Biol. Med.*, **20**(5), 675 – 705 (1996).
13. О. I. Агуома, *J. Amer. Oil Chem. Soc.*, **75**, 199 – 212 (1998).
14. D. Bonnefont-Rousselot, C. Segaud, D. Jore, et al., *Radiat. Res.*, **151**(3), 343 – 353 (1999).
15. G. R. Buettner and B. A. Jurkiewicz, *Radiat. Res.*, **145**(5), 532 – 541 (1996).
16. M. J. Burkitt and L. Milne, *FEBS Lett.*, **379**(1), 51 – 54 (1996).
17. E. Cadenas, *Biofactors*, **6**(4), 391 – 397 (1997).
18. L. Cai, G. Tsiapalis and M. G. Cherian, *Chem. Biol. Interact.*, **115**(2), 141 – 151 (1998).
19. R. A. Floyd and J. M. Carney, *Ann. Neural.*, **32**, S22 – S27 (1992).
20. M. H. Gordon and A. Roedig-Penman, *Chem. Phys. Lipids*, **97**(1), 79 – 85 (1998).
21. B. Halliwell and J. M. C. Gutteridge, *Methods Enzymol.*, **186**, 1 – 85 (1990).
22. B. Halliwell and J. M. C. Gutteridge, *Free Radical Biol. Med.*, **18**(1), 125 – 126 (1995).
23. B. Halliwell and J. M. C. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, Clarendon Press, Oxford (1999).
24. B. Halliwell, *Lancet*, **355**(9210), 1179 – 1180 (2000).
25. M. Hermes-Lima, E. Nagy, P. Ponka, and H. M. Schulman, *Free Radical Biol. Med.*, **25**(8), 875 – 880 (1998).
26. T. Kawabata, V. Schepkin, N. Haramaki, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **51**(11), 1569 – 1577 (1996).
27. S. Kojima, S. Ona, I. Iizuka, et al., *Free Radical Res.*, **23**(5), 419 – 430 (1995).
28. A. Kontush, S. Meyer, B. Finckh, et al., *J. Biol. Chem.*, **271**(19), 11106 – 11112 (1996).
29. B. C. Liebler and T. D. McClure, *Chem. Res. Toxicol.*, **9**(1), 8 – 11 (1996).
30. S. J. T. Mao, M. T. Yates, and R. L. Jackson, *Methods Enzymol.*, **234**, 505 – 513 (1994).
31. C. Martin, K. Barturen, R. Martinez, et al., *J. Physiol. Biochem.*, **54**(4), 195 – 202 (1998).
32. D. Melchiorri, R. J. Reiter, E. Sewerynek, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **51**(8), 1095 – 1099 (1996).
33. Y. Morel and R. Barouki, *Biochem. J.*, **342**, 481 – 496 (1999).
34. Y. M. A. Naguib, *Anal. Biochem.*, **265**(2), 290 – 298 (1998).
35. M. Nardini, P. Pisu, V. Gentili, et al., *Free Radical Biol. Med.*, **25**(9), 1098 – 1105 (1998).
36. H. Ohshima, Y. Yoshie, S. Auriol, and I. Gilibert, *Free Radical Biol. Med.*, **5**(9), 1057 – 1065 (1998).
37. J. A. Olson, *J. Nutr.*, **126**(4, supp.), 1208S – 1212S (1996).
38. L. Packer, E. Cadenas (eds.), *Handbook of Synthetic Antioxidants*, Marcel Dekker, New York (1996).
39. M. Patel and B. J. Day, *Trends Pharmacol. Sci.*, **20**, 359 – 364 (1999).
40. A. M. Papas, *Lipid-Soluble Antioxidants: Biochemistry and Clinical Application*, Birkhauser Verlag, Basel (1992), 123 – 149.
41. G. W. Plumb, S. De Pascual-Teresa, C. SantosBuelga, et al., *Free Radical Res.*, **29**(4), 351 – 358 (1998).
42. N. Ramakrishnan, J. F. Kalinich, and D. E. McClain, *Biochem. Pharmacol.*, **51**(11), 1443 – 1451 (1996).
43. C. A. Rice-Evans and A. T. Diplock, *Free Radical Biol. Med.*, **15**, 77 – 96 (1993).
44. T. T. Rohn, T. R. Hinds and F. F. Vincenzi, *Biochem. Pharmacol.*, **51**(4), 471 – 476 (1996).
45. N. Rqjstaczer and D. J. Triggle, *Biochem. Pharmacol.*, **51**(2), 141 – 150 (1996).
46. A. Saija, M. Scalese, M. Lanza, et al., *Free Radical Biol. Med.*, **19**, 481 – 486 (1995).
47. K. Satoh and H. Sakagami, *Anticancer Res.*, **17**, 2175 – 2180 (1997).
48. J. G. Scandalios, *Oxidative Stress and the Molecular Biology of Antioxidant Defenses*, Cold Spring Harbor Laboratory, Plainville (1997).
49. B. Tadolini and F. Franconi, *Free Radical Res.*, **29**(5), 377 – 387 (1998).
50. M. Tang, W. Abplanalp, S. Ayres, and M. T. Subbiah, *Metabolism*, **45**(4), 411 – 414 (1996).
51. L. Tesoriere, A. Bongiorno, A. M. Pintaudi, et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, **326**(1), 57 – 63 (1996).
52. J. Ueda, N. Saito, and T. Ozawa, *Arch. Biochem. Biophys.*, **325**(1), 65 – 76 (1996).
53. J. S. Valentine, D. L. Wertz, T. J. Lyons, et al., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2**, 253 – 262 (1998).
54. I. Wede, Z. Z. Altindag, B. Widner, et al., *Free Radical Res.*, **29**(4), 331 – 338 (1998).
55. T. W. Wu, K. P. Fung, J. Wu, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **51**(6), 859 – 862 (1996).
56. L. J. Yan, M. G. Traber, H. Kobuchi, et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, **327**(2), 330 – 334 (1996).

Поступила 29.04.02

CLASSIFICATION OF THE DIRECT-ACTING ANTIOXIDANTS BASED ON A RELATIONSHIP BETWEEN CHEMICAL STRUCTURE AND TARGET

V. G. Zaitsev, O. V. Ostrovskii, and V. I. Zakrevskii

Department of Biochemistry, Volgograd State Medical Academy, pl. Pavshikh Bortsov 1a, Volgograd, 400066 Russia