

Аналітична хімія

УДК 616.1/.8-005.4+616.1/.8-008.663-092:577.2

СИНТЕТИЧНІ АНТИОКСИДАНТИ: ХІМІЧНА ПРИРОДА ТА МЕХАНІЗМ ДІЇ (ОГЛЯД)

О. В. Кленіна^{1*}, Л. О. Дубенська²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул.
Пекарська, 69, 79010 м. Львів, Україна

²Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 м. Львів, Україна
e-mail: olena_klenina@yahoo.com

В огляді розглянуто загальні характеристики оксидантної та антиоксидантної систем організму, їхню роль у формуванні та корекції оксидативного стресу. Подано головні механізми дії антиоксидантів, наведено їхню класифікацію за хімічною природою та механізмом дії, узагальнено дані про синтетичні антиоксиданти, які використовують у сучасній медичній практиці для лікування та профілактики захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом.

Ключові слова: оксидативний стрес, антиоксиданти, антиоксидантні ферменти, синтетичні антиоксиданти.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6201.127>

1. Вступ

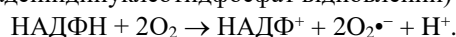
Одним із пріоритетних напрямів сучасної медичної хімії і фармації є хімічна регуляція численних патологічних станів, зумовлених розвитком оксидативного стресу організму, а також дослідження механізмів інгібування біохімічних вільнорадикальних процесів. Перше визначення оксидативного стресу запропонував 1985 р. німецький лікар і біохімік Гельмут Сіс: “Оксидативний стрес є станом, який виникає внаслідок зсуву природного балансу між антиоксидантами та оксидантами на користь останніх, що своєю чергою, спричинює біологічні пошкодження” [1].

Зараз оксидативний стрес визначають як фізіологічний стан, який виникає унаслідок порушення балансу між окиснювально-відновлювальними процесами в організмі, зокрема утворенням активних форм кисню та роботою антиоксидантної системи захисту. Оксидативний стрес розвивається під дією зовнішніх або внутрішніх чинників та призводить до оксидативної модифікації біомолекул, зокрема, ліпідів, білків та ДНК. У клітинах пошкоджені макромолекули або піддаються репарації, або знищуються. Однак темпи репарації за оксидативного стресу є значно меншими, ніж швидкість біологічних пошкоджень, тому пошкоджені молекули накопичуються в організмі [2].

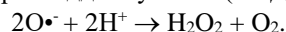
Реакції одно- та двоелектронного окиснення–відновлення, як невід’ємна частина аеробного метаболізму, часто призводять до утворення вільних радикалів *in vivo* [3, 4]. Різноманітні високоактивні сполуки, зокрема й активні форми кисню (АФК), постійно утворюються та деградують під дією відповідних систем у всіх аеробів. До АФК належать супероксид-аніон-радикал ($O_2^{\bullet-}$), гідроген пероксид (H_2O_2) і гідроксильний радикал (HO^{\bullet}), а також синглетний кисень. АФК постійно генеруються з водної фази плазми крові та інших біологічних рідин. O_2 і H_2O_2 можуть утворюватися ферментами клітин, що активно фагоцитують. Крім того, у продукування O_2 залучено й судинний ендотелій [5].

2. Загальна характеристика окисдантної системи організму

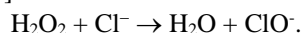
Переважає кількість молекулярного кисню, який надходить до клітин організму, безпосередньо відновлюється до води, причому окиснює органічні субстрати в ланцюгах перенесення електронів [6, 7]. Менша частина кисню витрачається на неповне окиснення органічних сполук. Нарешті, помітна частина кисню відновлюється клітинами до супероксид-аніон-радикала. Зокрема, клітини-фагоцити (моноцити і гранулоцити крові і тканинні макрофаги) виділяють супероксид-аніон-радикал у реакції, що каталізується ферментним комплексом – НАДФН (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений)-оксидазою [8]:



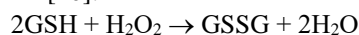
Подальші шляхи перетворення супероксид-аніон-радикалів можуть бути різними. У нормі та за наявності іонів металів змінного ступеня окиснення супероксид-аніон-радикали перетворюються у гідроген пероксид; ця реакція каталізується ферментом супероксиддисмутазою (СОД):



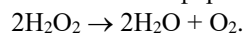
Клітини-фагоцити використовують гідроген пероксид, перетворюючи його у гіпохлорит, який руйнує стінки бактеріальних клітин. Ця реакція каталізується ферментом мієлопероксидазою [9]:



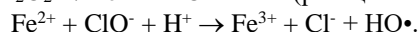
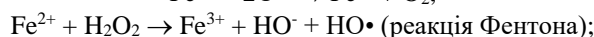
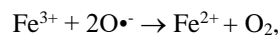
Надлишок гідроген пероксиду видаляється під дією двох ферментів: глутатіонпероксидази та каталази [10]:



(GSH і GSSG – відновлена та окиснена форми глутатіону, відповідно);



В умовах патології можуть простежуватися порушення системи захисних ферментів (зокрема зниження активності СОД) або ферментних систем, що зв’язують іони Феруму у плазмі крові (церулоплазмін і трансферин) і в клітинах (феритин). У цьому разі супероксид-аніон-радикали і гідроген пероксид вступають в альтернативні реакції перетворення Fe^{2+} у Fe^{3+}



Переважає більшість інформації про АФК сьогодні пов’язана з їхньою шкідливою дією на живі організми [11, 12]. Також підтверджено, що АФК, які утворилися в процесі аеробного метаболізму, можуть мати кумулятивний ефект, призводячи до втрати функціональної здатності організму, зрештою, до його загибелі [13].

3. Загальна характеристика антиоксидантної системи організму

Головними компонентами антиоксидантної системи (АОС) організму є [14–21]:

1. Ензиматичні перехоплювачі вільних радикалів, зокрема, супероксиддисмутаза (дисмутує $O_2\bullet$ до H_2O_2), каталаза і глутатіонпероксидаза, що конвертують H_2O_2 до води. Глутатіонпероксидаза разом з глутатіон-S-трансферазою беруть участь у детоксикації гідропероксидів жирних кислот.
2. Гідрофільні сквенджери радикалів – відновлений глутатіон (GSH), аскорбат, урат, тіоли (цистеїн, ерготионеїн).
3. Ліпофільні перехоплювачі радикалів – токофероли, флавоноїди, каротиноїди, убіхінон, білірубін.
4. Ферменти, які відновлюють окиснені низькомолекулярні біоантиоксиданти (глутатіонредуктази) або беруть участь у підтримці функціонально активного стану білкових тіолів (тіоредоксинредуктази).
5. Ферменти, які беруть участь у підтримці внутрішньоклітинного стаціонарного рівня відновлювальних еквівалентів (глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, що каталізує утворення НАДФН у пентозофосфатному шляху окиснення глюкози).
6. Антиоксидантні білки (церулоплазмін, альбумін, феритин, трансферин, лактоферин тощо.), які беруть участь у зберіганні, транспортуванні або знешкодженні іонів металів змінного ступеня окиснення.

Клітинна АОС представлена сімейством супероксиддисмутаз, глутатіонпероксидаз та глутатіон-S-трансфераз, а також глутатіонредуктазою, що міститься у цитоплазмі, мітохондріях та ядрі. Каталаза локалізована в пероксисомах і цитоплазмі, а в еритроцитах існує в розчинній (в цитоплазмі) і мембранозв'язаних формах [22].

Склад низькомолекулярних антиоксидантів досить великий: відновлений глутатіон і аскорбінова кислота перебувають у водній фазі клітини, захищаючи компоненти цитозолу і матриксу мітохондрій, токофероли і каротиноїди – плазматичну і внутрішньоклітинні мембрани [23].

4. Синтетичні антиоксиданти

Хімічні сполуки, які впливають на швидкість перекисного окиснення ліпідів, поділяють на дві групи: прооксиданти (речовини, які підсилюють процеси перекисного окиснення) та антиоксиданти (речовини, які гальмують процеси перекисного окиснення ліпідів) [24].

Антиоксидант може бути визначений як будь-яка речовина, яка при наявності в низьких концентраціях порівняно з субстратом, що окиснюється, значно гальмує або повністю запобігає окисненню цього субстрату [25].

Хоча процес перекисного окиснення безпосередньо розвивається у формі ланцюгових реакцій у ліпідній фазі мембран та ліпопротеїнів, початкові (можливо, і проміжні) стадії цієї складної системи реакцій протікають у водній фазі. Частина захисних систем клітини також локалізується в ліпідній фазі, а частина – у водній фазі. Залежно від цього можна говорити про гідрофільні та гідрофобні антиоксиданти.

а) Класифікація антиоксидантів за хімічною природою

Антиоксиданти поділяють на препарати прямої і непрямой дії. Перші – це сполуки, які безпосередньо елімінують вільні радикали. Вони ефективні в умовах як *in vivo*, так і *in vitro*. Антиоксиданти непрямой дії ефективні тільки в умовах живого організму, оскільки до них належать речовини, які беруть участь у синтезі антиоксидантів прямої дії або антиоксидантних ферментів.

I. Антиоксиданти прямої дії:

- фенольні сполуки – дибунол, пробукол;
- 3-оксипіridини – емоксипін, мексидол;
- 1,4-дигідропіridини – дилудин;
- 1,2,4-триазоліни – тіотриазолін.

II. Антиоксиданти непрямої дії:

• похідні нікотинової кислоти – нікотинамід, нікотинова кислота, ксантинолу нікотинат;

- мікроелементи – селен.

III. Ферментні препарати – церулоплазмін, супероксиддисмутаза.

Дибунол (іонол, бутилгідрокситолуол) – 2,6-дитретбутил-4-метилфенол – є жиророзчинним фенолом. Антиоксидатні властивості препарату полягають у його здатності зв'язувати АФК з утворенням стабільного фенокисильного радикала, що не бере участі в окиснювальних процесах та обриває ланцюг окиснення в субстраті. Дибунол проявляє широкий спектр біологічної активності, залежно від дози здатний пригнічувати біосинтез білка унаслідок гальмування включення амінокислот і блокування синтезу РНК, підвищувати активність оксигеназ печінки, сприяючи біотрансформації багатьох сполук. Дибунол впливає на регенерацію тканин (унаслідок прискорення вступання клітин у фазу синтезу ДНК та підвищення активності РНК-полімераз). Напрямо діє дибунолу, як і інших антиоксидантів, залежить від рівня антиоксидантної активності ліпідів, тому різні дози препарату можуть зумовлювати різноспрямований ефект. Дибунол застосовують у кардіологічній практиці для лікування атеросклерозу та його тромбонекротичних наслідків. Препарат використовують в онкології, особливо для лікування пухлин сечового міхура. У стоматологічній практиці застосовують у вигляді паст і мазей для лікування пародонтиту. Побічних ефектів зазвичай не має, однак може спричинити алергічні реакції [26, 27].

Фенозани (солі K^+ або Li^+ 4-гідрокси-3,5-дитретбутилфенілпропіонової кислоти) є водорозчинними похідними іонолу.

Синтетичний антиоксидант пробукол (4,4-(ізопропілендитіо)-біс-2,6-дитребутилфенол) за структурою близький до дибунолу. Пробукол має гіпохолестеринемічну та пряму антиоксидантну дію. Показання до застосування такі самі, як і для дибунолу, крім онкологічних захворювань [28–30].

Оксипіridини – група нітрогеновмісних гетероциклічних фенолів, синтетичних аналогів вітаміну В₆. Їхньою перевагою є водорозчинність. У клінічній практиці застосовують емоксипін (3-окси-6-метил-2-етилпіridину або 6-метил-2-етилпіridин-3-олу гідрохлорид) – похідне 3-оксипіridину. Препарат має прямиї антирадикальний вплив. Ефективний за швидкого надмірного наростання вільнорадикальних процесів. Препарат призначають при гострій променевої хворобі, під час впливу світла високої інтенсивності (ретинопротекторна дія). Використовують для місцевого лікування при пародонтиті, гінгівіті, стоматиті. Побічних ефектів зазвичай не простежується. Інколи в ділянці введення емоксипіну можуть з'явитися біль, свербіж, почервоніння. Відмічено індивідуальну непереносимість [31, 32].

Мексидол (3-окси-6-метил-2-етилпіridину сукцинат) – синтетичний антиоксидант, за хімічною структурою є відповідною сіллю бурштинової кислоти (сукцинат). Як й емоксипін, є інгібітором вільнорадикальних процесів, проявляє антиоксидантну, антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, ноотропну, протисудомну,

анксиолітичну дію. Підвищує резистентність організму до впливу різних ушкоджуючих факторів, до киснезалежних патологічних станів (шок, гіпоксія, ішемія, порушення мозкового колообігу, інтоксикація алкоголем і нейролептиками), активуючи енергосинтезуючі функції мітохондрій і покращуючи енергетичний обмін у клітині. Стабілізує мембранні структури клітин крові (еритроцитів і тромбоцитів) при гемолізі. Проявляє гіполіпідемічну дію, зменшує рівень загального холестерину і ліпопротеїнів. Мексидол поліпшує та стабілізує мозковий метаболізм, покращує мікроциркуляцію і реологічні властивості крові. Механізм дії мексидолу зумовлений його антиоксидантною і мембранопротекторною дією. Препарат сприяє збереженню структурно-функціональної біомембрани, транспорту нейромедіаторів та прискоренню синаптичного передавання [33–35].

Тіотриазолін – синтетичний гепато- і кардіопротектор. Виявляє антиоксидантну й імуномодельючу, протиішемічну, мембраностабілізуючу дію. Препарат активує антиоксидантну систему та гальмує процеси перекисного окиснення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, знижує чутливість серцевого м'яза до катехоламінів, перешкоджає прогресуванню пригнічення скоротливої активності серця, стабілізує і зменшує розміри зони некрозу й ішемії міокарда. Покращує реологічні властивості крові завдяки активації фібринолітичної системи. Попереджує ушкодження і загибель гепатоцитів, зменшує ступінь жирової інфільтрації і поширеність некрозів печінки, активує процеси репаративної регенерації гепатоцитів. Прискорює синтез і виділення жовчі, нормалізує її хімічний склад. Тіотриазолін збільшує компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, зменшує пригнічення процесів окиснювання в циклі Кребса зі збереженням резервів АТФ. Використовують при серцево-судинній патології, захворюваннях печінки, для лікування пародонтиту та захворювань слизової оболонки порожнини рота.

До групи синтетичних антиоксидантів належать також неорганічні та органічні сполуки селену, механізм антирадикальної дії яких пов'язаний з активацією селен-залежної глутатіонпероксидази, що є компонентом АОС клітин від накопичення у них токсичних гідрогенпероксидів та вільних радикалів [36, 37].

Конденсовані гетероциклічні системи на основі тіазолідону є також потенційними антиоксидантними агентами [38–40].

б) Класифікація антиоксидантів за механізмом дії

Основний механізм дії антиоксидантів полягає у їхній здатності зменшувати інтенсивність вільнорадикального окиснення та нейтралізувати вільні радикали шляхом обміну свого атома Гідрогену на атом Оксигену вільних радикалів [41].

Отже, синтетичні антиоксиданти, які беруть участь у неферментативних процесах, мають рухливий атом Гідрогену й тому реагують з вільними радикалами, а також каталізаторами вільнорадикального окиснення і, зокрема, з іонами металів змінної валентності. Рухливість атома Гідрогену зумовлена його нестійким зв'язком з атомами Карбону (С-Н) або Сульфуру (S-H). Унаслідок взаємодії виникають малоактивні радикали самого антиоксиданту (вони не здатні до продовження ланцюга), гідропероксиди розкладаються без дисоціації на активні радикали (під дією сульфурвмісних сполук), утворюються комплекси з металами змінної валентності. Утворені вільні радикали антиоксидантів малоактивні і виводяться з організму у вигляді молекулярних сполук – продуктів взаємодії з іншими антиоксидантами (токоферолами, хінонами, вітамінами групи К). Незважаючи на малу активність радикалів антиоксидантів, їх накопичення в клітинах є небажаним [42, 43].

Проте можливі й інші механізми дії антиоксидантів.

Антиоксиданти можуть знешкоджувати вільні радикали ще до розвитку ефекту пошкодження біомолекул. Антиоксидантний захист спрямований проти всіх видів радикалів, що утворюються в організмі.

Протягом останніх десятиліть з'явилося чимало наукових робіт, які присвячено вивченню захисної дії антиоксидантів відносно оксидативних пошкоджень біологічних тканин в умовах оксидативного стресу [44-46].

Однак багато статей, опублікованих сьогодні, не дають беззаперечно ствердної відповіді стосовно ефективності захисної дії антиоксидантів відносно пошкоджень біологічних мішеней. Це зумовлено неможливістю точно оцінити, наскільки ефективним є антиоксидант у запобіганні окисненню біологічної молекули. Згідно з цією точкою зору ефективний антиоксидант – це молекула, яка зберігає (повністю або частково) біологічну молекулу, коли вона піддається оксидантним стресовим умовам, завдяки здатності антиоксиданту знешкоджувати вільні радикали, яку можна виміряти за допомогою стандартних (тестових) методів [47–50].

Проте існує також значна кількість праць, зосереджена на вивченні механізмів дії самих антиоксидантів, тобто на визначенні шляхів хімічної трансформації молекул антиоксидантів під час їхньої взаємодії з АФК [51-56]. У таких роботах здебільшого вільні радикали одержували шляхом гамма-радіолізу відповідних водних розчинів антиоксиданту та/або внаслідок радіоміметичних (фотолітичних чи хімічних) процесів, а продукти аналізували хроматографічними методами (ВЕРХ або ГХ-МС) [54–56]. У деяких випадках вільні радикали визначали за допомогою електронно-спінової резонансної спектроскопії [52, 54, 57]. Ідентифікація продуктів окиснення антиоксиданту та (коли це можливо) проміжних сполук, на думку авторів цих праць, дасть змогу точно визначити механізми захисної дії антиоксидантів [52, 54–56] та дасть змогу визначити нові напрями створення ефективніших антиоксидантів [58].

Взаємодія антиоксидантів з АФК може відбуватися за трьома різними механізмами:

- послідовне перенесення електронів–перенесення протонів (цей процес зумовлений співвідношенням потенціалу іонізації та ентальпії дисоціації протона);
- абстракція (перенесення) атома Гідрогену (залежить від ентальпії дисоціації зв'язку);
- послідовна втрата протонів–передавання електронів (зумовлений співвідношенням енергії спорідненості до протона та ентальпії перенесення електронів) [53].

Незалежно від механізму реакції антиоксидант окиснюється й утворює новий радикал, який може поводитися по-різному під час взаємодії з біологічною мішенню, яку він захищає.

Ефект обриву ланцюга

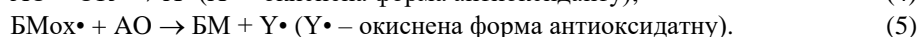
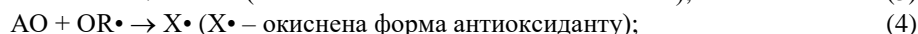
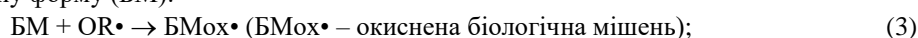
Це найпоширеніший ефект, у більшості досліджень саме з цим ефектом пов'язують механізм дії антиоксидантів щодо його захисної функції стосовно біологічних мішеней в умовах оксидативного стресу. Класичні дослідження антиоксидантної активності речовин ґрунтуються на урахуванні саме цього механізму дії [59, 60]. Оскільки і біологічна мішень (БМ), і антиоксидант (АО) наявні в середовищі, де простежуються умови оксидативного стресу, вони одночасно реагують з вільними радикалами:



Радикал $X \bullet$, який утворюється у реакції (2), може додатково реагувати (або не реагувати) з біологічною мішенню. У будь-якому випадку, з урахуванням того, що вільні радикали є дуже реакційно здатними частинками, схема ілюструє явище очікуваної кінетичної конкуренції. Якщо частина вільних радикалів захоплюється антиоксидантом, біологічна мішень зазнає менших пошкоджень. Таке явище простежується, наприклад, під час захисту основ ДНК похідними ксантину [51].

Ефект репарації

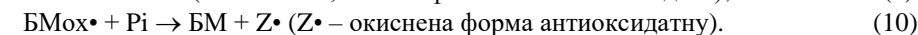
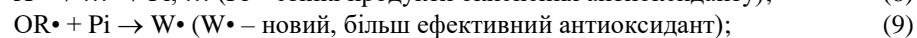
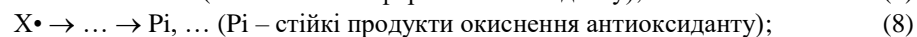
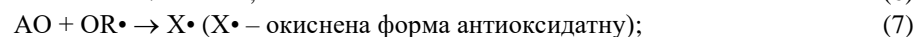
З хімічного погляду антиоксидант є відновником. Отже, антиоксидант (АО) також може відновлювати окиснену біологічну мішень (БМох \bullet), повертаючи її у вихідну форму (БМ):



Ефект репарації простежувався на серії похідних ксантину, коли окиснені форми деяких ксантинів були відновлені іншими похідними ксантину, залежно від відносних окисно-відновних потенціалів цих сполук, що підтверджено циклічною вольтамперометрією [52].

Ефект каскаду

Нещодавні дослідження похідних ксантину [55], антипірину [54] та коричної кислоти [56] виявили захисну дію антиоксидантів в умовах оксидативного стресу, що викликав пошкодження біологічних мішеней (зокрема аденінових основ ДНК), які не належать до механізмів, пов'язаних з обривом ланцюга та репараційним ефектом. У цих дослідженнях деякі кінцеві стійкі продукти окиснення антиоксиданту виявили здатність відновити окиснену біологічну мішень [54–56]. Під час використання гідроксильного радикала як АФК деякі продукти, отримані внаслідок гідроксилювання похідних ксантину, або продукти їх деметилювання, показали, що здатні відновлювати радикали, утворені внаслідок окиснення аденіну [55]. У випадку похідних антипірину також простежували реакції деметилювання з аміногрупи, індукованої гідроксильним радикалом [54]. Корична кислота та її похідні здатні утворювати нові, ефективніші антиоксиданти під час їх гідроксилювання гідроксильним радикалом [56]. У цьому разі відбуваються такі процеси:



Рівняння (6) і (7) ілюструють ефект обриву ланцюга. Сума рівнянь (8) і (9) та/або (8) і (10) пояснює ефект каскаду.

Отже, знання основних механізмів дії синтетичних антиоксидантів є теоретичним підґрунтям для цілеспрямованого пошуку, скринінгу, розроблення та впровадження максимально ефективних фармакологічних препаратів з антиоксидантною дією.

1. *Sies H.* Oxidative stress. Oxidative stress: Introductory remarks. / London: Academic Press, 1985. 507 p.
2. *Lobo V., Patil A., Phatak A., Chandra N.* Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health // *Pharmacogn Rev.* 2010. Vol. 4, No. 8. P. 118–126. DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>
3. *Halliwell B., Gutteridge J. M. C.* Free radicals in biology and medicine. / Oxford: Clarendon Press, 1999. 543 p.
4. *Bartosz G.* Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie / *G.Bartosz*; Warszawa: Wydawnictwo naukowe PWN, 2004. 447 p.
5. *Kurutas E. B.* The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state // *Nutr J.* 2016. Vol. 15, No. 1. P. 71. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0186-5>
6. *Toyokuni S.* Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology // *Pathol Int.* 1999. Vol. 49. P. 91–102.
7. *Zimmerman J. J.* Redox/radical repertoire rapport: Pathophysiology and therapeutics // *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998. Vol. 42. P. 1–3.
8. *Dupuy C., Virion A., Ohayon R., Kaniewski J., Dème D., Pommier J.* Mechanism of hydrogen peroxide formation catalyzed by NADPH oxidase in thyroid plasma membrane // *JBiolChem.* 1991. Vol. 266, No. 37. P. 39–43.
9. *Kulcharyk P. A., Heinecke J. W.* Hypochlorous acid produced by the myeloperoxidase system of human phagocytes induces covalent cross-links between DNA and protein // *Biochemistry.* 2001. Vol. 40. P. 3648–3656.
10. *Betteridge D.J.* What is oxidative stress? // *Metabolism.* 2000. Vol. 49(2), suppl. 1. P. 3–8.
11. *Lushchak V., Gospodaryov D.* Catalases protect cellular proteins from oxidative modification in *Saccharomyces cerevisiae* // *Cell. Biol. Int.* 2005. Vol. 29, No. 3. P. 187–192.
12. *Semchyshyn H.M., Lushchak V. I.* Interplay between oxidative and carbonyl stresses: Molecular mechanisms, biological effects and therapeutic strategies of protection / In book: Lushchak V. I., Semchyshyn H. M. (eds.). Oxidative stress – molecular mechanisms and biological effects // *InTech.* 2012. P. 15–46.
13. *Harman D.* Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // *J. Gerontol.* 1956. Vol. 11. P. 298–300.
14. *Hayes J. D., Pulford D. J.* The glutathione-S-transferase supergene family: regulation of resistance // *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1995. Vol. 30. P. 445–600.
15. *Hayes J. D., Pickett C. B., Mantle T. J., Pickett C. B.* Glutathione-S-transferases and drug resistance. London: Taylor & Francis, 1990. P. 3–16.
16. *Pigeolet E., Corbisier P., Houbion A., Lambert D., Michiels C., Raes M.* Glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase inactivation by peroxides and oxygen derived free radicals // *Mech Ageing Dev.* 1990. Vol. 51. P. 283–297.
17. *Nozik-Grayck E., Suliman H., Piantadosi C.* Extracellular superoxide dismutase // *Int J Biochem Cell Biol.* 2005. Vol.37(12). P. 2466–2471.
18. *Berg J. M., Tymoczko J. L., Stryer L.* Biochemistry. 5th ed. // Freeman WH and Co, New York, 2002. P. 205–206.
19. *Nordberg J., Arner E. S.* Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system // *Free Radic Biol Med.* 2001. Vol. 31(11). P. 1287–1312.
20. *Mustacich D., Powis G.* Thioredoxin reductase // *Biochem J.* 2000. Vol. 346(1). P. 1–8.

21. *Hayes J., Flanagan J., Jowsey I.* Glutathione transferases // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005. Vol. 45. P. 51–88.
22. *Fransen M., Nordgren M., Wang B., Apanasets O.* Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: Implications for human disease // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease.* 2012. Vol. 1822? Issue 9. P. 1363–1373. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.12.001>
23. *Das K., Roychoudhury A.* Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants // *Frontiers in Environmental Science.* 2014. Vol. 2. Article 53. P. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fenvs.2014.00053>
24. *Ferreira I. C. F. R., Carocho M.* A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives // *Food Chem Toxicol.* 2013. Vol. 51. P. 15–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.09.021>
25. *Halliwell B., Gutteridge J. M.* The Definition and Measurement of Antioxidants in Biological Systems // *Free Radical Bio Med.* 1995. Vol. 18. P. 125–126.
26. *Kehrer J. P., DiGiovanni J.* Comparison of lung injury induced in 4 strains of mice by butylated hydroxytoluene // *Toxicol Lett.* 1990. Vol. 52. P. 55–61.
27. *Bomhard E. M., Bremmer J. N., Herbold B. A.* Review of the mutagenicity/genotoxicity of butylated hydroxytoluene // *Mutat Res.* 2002. Vol. 277. P. 187–200.
28. *Favari E., Zanotti I., Zimetti F., Ronda N., Bernini F., Rothblat G.H.* Probucol inhibits ABCA1-mediated cellular lipid efflux // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004. Vol. 24, No. 12. P. 2345–2350.
29. *Yamamoto A.* A unique antilipidemic drug – probucol // *J Atheroscler Thromb.* 2008. Vol. 15, No. 6. P. 304–305.
30. *de la Llera-Moya M., Drazul-Schrader D., Asztalos B. F., Cuchel M., Rader D. J., Rothblat G. H.* The ability to promote efflux via ABCA1 determines the capacity of serum specimens with similar high-density lipoprotein cholesterol to remove cholesterol from macrophages // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010. Vol. 30, No. 4. P. 796–801. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.199158>
31. *Zhigacheva I. V., Rusina I. F., Generozova I. P., Veprintsev T. L., Kuznetsov Yu. V.* Antiradical and Anti-Stress Properties of N-Acetylcysteinate 2-Ethyl-6-Methyl-3-Hydroxypyridine // *Russ. J. Phys. Chem.* 2018. Vol. 12. P. 1055–1060. DOI: <https://doi.org/10.1134/S199079311805024X>
32. *Klebanov G. I., Lyubitsky O. B., Vasiljeva O. V., Klimov Yu. A., Penzulaeva O. B., Teplyashin A. S., Tolstyh M. P., Promorenko V. K., Vladimirov Yu. A.* Antioxidant properties of analogues of 3-oxypyridine: mexidol, emoxipin, proxipin // *Voprosy meditsinskoi khimii.* 2001. Vol. 47, No. 3. P. 288–300.
33. *Alekseeva T. G., Loseva E. V., Mering T. A.* The effects of Mexidol on the acquisition of food-related conditioned reflexes and synaptic ultrastructure in field Ca1 of the rat hippocampus after single acoustic stimuli with ultrasonic components // *Neurosci Behav Physiol.* 2005. Vol. 35. P. 363–369. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-005-0033-1>
34. *Kondratskaya E. A., Grushka N. G., Voznesenskaya T. Y., Yanchii R. I.* The Effect of Ethylmethylhydroxypyridine Succinate (Mexidol) on Oocyte Meiotic Maturation, Genome Integrity, and the Change in Gene Expression in Mouse Cumulus Cells under the Conditions of Systemic Immune Complex Damage // *Russ J Dev Biol.* 2020. Vol. 51. P. 183–188. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1062360420030030>

35. *Natriashvili G., Natriashvili S., Kapanadze N.* Mexidol in treatment of children with generalized epilepsy and febrile seizures // *Georgian Med News*. 2005. Vol. 122. P. 40–44.
36. *Khromylova O. V., Kucherenko L. I., Belenichev I. F.* Metabolithotropic aspects of cardoiprotective action of new combined medicine based on L-arginine and thiotriazolol // *Asian. J. Pharm. Clin. Res.* 2017. Vol. 10. P. 158–161.
37. *Ilyuk, I. A.* Clinical efficacy of treatment of community ac-quired pneumonia with use thiotriazolol // *Ukr. Pulmon. J.* 2014. No. 4. P. 69–72.
38. *Klenina O., Chaban T., Zimenkovsky B., Harkov S., Ogurtsov V., Chaban I., Myrko I.* QSAR modeling for antioxidant activity of novel N³ substituted 5,7-dimethyl-3H-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ones // *PHARMACIA*. 2017. Vol. 64, No. 4. P. 49–71.
39. *Chaban T. I., Ogurtsov V. V., Chaban I. G., Klenina O. V., Komaritsa I. D.* Synthesis and Antioxidant Activity Evaluation of Novel 5,7-dimethyl-3H-Thiazolo[4,5-*B*]Pyridines // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2013. Vol. 188, Issue 11. P. 1611–1620.
40. *Klenina O., Drapak I., Chaban T., Ogurtsov V., Chaban I., Golos I.* QSAR studies of some thiazolo[4,5-*b*]pyridines as novel antioxidant agents: enhancement of activity by some molecular structure parameters // *Ch&ChT*. 2013. Vol. 7, No. 4. P. 397–404.
41. *Lü J. M., Lin P. H., Yao Q., Chen C.* Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: Experimental approaches and model systems // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009. Vol. 14(4). P. 840–860.
42. *Pham-Huy L. A., He H., Pham-Huy C.* Free radicals, antioxidants in disease and health // *Int J Biomed Sci.* 2008. Vol. 4, No. 2. P. 89–96.
43. *Poljsak B., Šuput D., Milisav I.* Achieving the Balance between ROS and Antioxidants: When to Use the Synthetic Antioxidants // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013. Vol. 2013. Article ID 956792.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/956792>
44. *Hassan W., Noreen H., Rehman S., Gul S., Kamal M. A.* Oxidative Stress and Antioxidant Potential of One Hundred Medicinal Plants // *Curr Top Med Chem*. 2017. Vol. 17. P. 1336–1370.
45. *Pisoschi A. M., Pop A.* The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review // *Eur J Med Chem*. 2015. Vol. 97. P. 55–57.
46. *Jomova K., Valko M.* Health protective effects of carotenoids and their interactions with other biological antioxidants // *Eur J Med Chem*. 2013. Vol. 70. P. 102–110.
47. *Scherer R., Godoy H. T.* Antioxidant activity index (AAI) by the 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method // *Food Chem*. 2009. Vol. 112. P. 654–658.
48. *Benzie I. F., Strain J. J.* The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay // *Anal Biochem*. 1996. Vol. 239. P. 70–76.
49. *Miller N. J., Rice-Evans C., Davies M. J., Gopinathan V., Milner A.* A Novel Method for Measuring Antioxidant Capacity and Its Application to Monitoring the Antioxidant Status in Premature Neonates // *Clin Sci*. 1993. Vol. 84. P. 407–412.
50. *Cao G., Alessio H. M., Cutler R. G.* Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants // *Free Radical Bio Med*. 1993. Vol. 14. P. 303–311.
51. *Vieira A. J. S. C., Telo J. P., Pereira H. F., Patrocínio P. F., Dias R. M. B.* Antioxidant Effect of Naturally Occurring Xanthines on the Oxidative Damage of DNA Bases // *J Chim Pys PCB*. 1999. Vol. 96. P. 116–123.

52. Santos P. M., Telo J. P., Vieira A. J. Structure and Redox Properties of Radicals Derived from One-electron Oxidised Methylxanthines // *Redox Rep.* 2008. Vol. 13. P. 123–133.
53. Justino G. C., Vieira A. J. S. C. Antioxidant Mechanisms of Quercetin and Myricetin in the Gas Phase and in Solution – a Comparison and Validation of Semi-Empirical Methods // *J Mol Model.* 2010. Vol. 16. P. 863–876.
54. Santos P. M., Antunes A. M., Noronha J., Fernandes E., Vieira A. J. Scavenging activity of aminoantipyrines against hydroxyl radical // *Eur J Med Chem.* 2010. Vol. 45. P. 2258–2264.
55. Santos P. M., Silva S. A., Justino G. C., Vieira A. J. Demethylation of theophylline (1,3-dimethylxanthine) to 1-methylxanthine: the first step of an antioxidising cascade // *Redox Rep.* 2010. Vol. 15. P. 138–144.
56. Santos P. M. P., Vieira A. J. S. C. Antioxidising activity of cinnamic acid derivatives against oxidative stress induced by oxidising radicals // *J Phys Org Chem.* 2013. Vol. 26. P. 432–439.
57. Telo J. P., Vieira A. J. S. C. Mechanism of Free Radical Oxidation of Caffeine in Aqueous Solution // *J Chem Soc Perkin Trans.* 1997. Vol. 2. P. 1755–1758.
58. Martins I. L., Charneira C., Gandin V., Silva J. L. F., Justino G. C. Selenium-Containing Chrysin and Quercetin Derivatives: Attractive Scaffolds for Cancer Therapy // *J Med Chem.* 2015. Vol. 58. P. 4250–4265.
59. Shahidi F., Zhong Y. Measurement of antioxidant activity // *Journal of Functional Foods.* 2015. Vol. 18, Part B. P. 757–781.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.047>
60. Shalaby E. A., Shanab S. M. M. Antioxidant compounds, assays of determination and mode of action (Review) // *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 2013. Vol. 7, No. 10. P.528–539.
DOI: <https://doi.org/10.5897/AJPP2013.3474>

SYNTHETIC ANTIOXIDANTS, THEIR CLASSIFICATION BY CHEMICAL NATURE AND MECHANISM OF ACTION (Review)

O. V. Klenina^{1*}, L. O. Dubenska²

¹*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Pekarska Str., 69, 79010 Lviv, Ukraine*

²*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya, 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: olena_klenina@yahoo.com*

The challenge of equally importance in modern medicinal chemistry and pharmacy is the chemical regulation of numerous pathological conditions caused by the development of oxidative stress in a living organism, and researches the biochemical mechanisms inhibiting free radical processes. The present review considers the general characteristics of the oxidative and antioxidant systems of the organism, their role in the formation and correction of oxidative stress. It also summarizes the main types of antioxidants, and their mechanisms of action.

Oxidative stress is defined as a physiological state which occurs as a result of imbalance between redox processes in the body, in particular the formation of reactive oxygen species, and the antioxidant defense system functioning. Unfavorable exogenous and endogenous factors effects on biological tissues and the living organisms as a whole may be associated with the development of oxidative stress and leads to oxidative modification of biomolecules, in particular, lipids, proteins and DNA.

An antioxidant is a substance which at low concentrations delays or prevents oxidation of a substrate. The recent studies emphasizes the importance of antioxidants mechanisms understanding which allows to determine the biological meaning of antioxidants, their possible uses, their production by organic synthesis or biotechnological methods, and the standardization of the antioxidant activity evaluation techniques. The classifications of antioxidants by their chemical nature and mechanism of action are overviewed. Antioxidant compounds are considered to act through several chemical mechanisms: hydrogen atom transfer, single electron transfer, and the ability to chelate transition metals. While regardless of the reaction mechanism, the antioxidant is oxidized and forms a new radical which can behave in different ways when interacting with the biological target it protects. The main synthetic antioxidants used in modern medical practice for the treatment and prevention of diseases associated with oxidative stress are studied. Antioxidants are classified into drugs of direct and indirect action. The first group compounds directly eliminate free radicals. They are evaluated to be effective both *in vivo* and *in vitro*. Indirect antioxidants are effective only in a living organism, because they include substances involved into the synthesis of direct antioxidants or antioxidant enzymes.

It is shown that synthetic antioxidants can certainly play an important role in treatment of many disorders, thus, the knowledge of the antioxidants` mechanisms of action is essential for the novel strategies development for the directed synthesis, screening and chemical optimization of biologically active substances as potential effective drug candidate possessing antioxidant effect.

Key words: oxidative stress, antioxidants, antioxidant enzymes, synthetic antioxidants.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2020

Прийнята до друку 18.05.2021