

Material and methods. The synthesis of the target molecules has been performed according to organic chemistry synthetic methods. The structure of the substances was assumed by NMR ^1H , ^{13}C , liquid-chromatography-MS. Antimicrobial activity was studied using the agar well diffusion method.

Results. A well-known compound, the synthesis of which is widely presented in the literature, is ethyl 5-methyl-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid, so the research of conditions for the synthesis of amides based on it became important in the planning of the synthetic scheme. The optimal conditions are proposed in which 4-oxo-5-methylthieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid is obtained by alkaline hydrolysis at the first stage. At the second stage, amidation of the obtained acid with a high yield was carried out with benzylamines using 1,1'-carbonyldiimidazole as a peptide coupling reagent. As a result, bezilamides of 4-oxo-5-methylthieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid were obtained.

Conclusions. The study of the antimicrobial activity of *N*-benzylamides of 4-oxo-5-methylthieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid by the agar well diffusion method showed their activity against *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* strains. Compounds with an unsubstituted benzene ring or light substituents such as methyl (-CH₃) or methoxyl (-OCH₃) groups in the para-position of the benzene nucleus turned out to be more active against both strains.

Funding. The research was funded by the Ministry of Health Care of Ukraine at the expense of the State Budget in the framework # 2301020 “Scientific and scientific-technical activity in the field of health protection” on the topic “Synthesis and study of new thienopyrimidines for the detection of antimicrobial and related types of pharmacological activity” (State registration number: 0121U109472. Order of the Ministry of Health of Ukraine of November 17, 2020 № 2651).

АСТАКСАНТИН: НАЙСИЛЬНІШИЙ АНТИОКСИДАНТ В БОРОТБІ З ОКИСЛЮВАЛЬНИМ СТРЕСОМ

Авад А.А.Дж.А., Король В.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ: Всі живі організми живуть і отримують енергію за рахунок окисно-відновних реакцій, що протікають в їх клітинах. Основою нормальної життєдіяльності клітин є баланс між акцепторами та донорами електронів. На жаль, умови життя сучасної людини не сприяють підтримці цієї крихкої рівноваги: руйнування озонового шару, забруднення навколишнього середовища, постійні стреси, прийом медикаментів, наявність шкідливих звичок, незбалансоване харчування і багато інших факторів призводять до того, що руйнується внутрішньоклітинна багаторівнева система захисту від шкідливої дії окисників. Через накопичення активних форм кисню в живих клітинах відбувається пошкодження їх найважливіших компонентів – регуляторних білків, ліпідів клітинної мембрани та ДНК, тому окислювальний стрес відіграє ключову роль у патогенезі понад 200 захворювань і є однією з головних причин передчасного старіння організму.

Зрозуміло, що в ході еволюції в людини сформувалися механізми захисту від шкідливої дії активних форм кисню, але багато видів тварин і рослин у цьому плані просунулися набагато далі за нас. Наприклад, одноклітинна водорість *Chlamydomonas nivalis*, або хламідомонада снігова, може не тільки виживати, але й розмножуватися на засніжених гірських вершинах на висоті 3,7 км над рівнем моря, в місцях, де вкрай високий рівень УФ-випромінювання робить місцевість непридатною для проживання більшості видів живих організмів. Секрет її криється у великому вмісті природного антиоксиданту – астаксантину.

Мета дослідження: Класифікація даних про хімічні та фармакологічні показники природного антиоксиданту - астаксантину та можливості використання його у подальшому у фармації для уповільнення процесів старіння шкіри та організму в цілому.

Методи дослідження: Вивчення наукової літератури, статей, патентної документації, що характеризують стан питань використання антиоксидантного потенціалу астаксантину.

Основні результати: Астаксантин (3,3'-дигідрокси- β , β -каротин-4,4'-діон) - каротиноїд ксантофілового ряду, один з більш ніж 600 природних пігментів, що виробляються безліччю видів живих організмів, як тварин, і рослинних. Саме йому завдячують красивим червоно-рожевим забарвленням деякі морські мешканці — ракоподібні, червона риба, водорості, а також птахи (згадайте фламінго) та рослини.

Вперше він був виділений з м'яса омара в 1938 р. Його можна назвати чемпіоном не тільки серед каротиноїдів, а й серед усіх антиоксидантів: за різними даними, антиоксидантна активність астаксантину в 40 разів вища, ніж у бета-каротину, зеаксантину, лютеїну, у 550 - ніж у вітаміну Е та у 6000 разів сильніша, ніж у вітаміну С. Біодоступність (здатність засвоюватися організмом) астаксантину не надто висока, проте всмоктування астаксантину покращується при комбінації з харчовими маслами, наприклад, з риб'ячим жиром.

Не дивно, що його здебільшого виробляють або накопичують тварини та рослини, що пристосувалися в ході еволюції до виживання в суворих умовах навколишнього середовища – вкрай високого рівня УФ-випромінювання чи сильних перепадів температур. У промисловості цей антиоксидант добувають з прісноводної водорості *Haematococcus pluvialis* (гематоккок дощовий). Структурно дуже схожий на β -каротин, але завдяки гідроксильним групам по обох кінцях молекули має амфіфільні властивості, що дозволяє його молекулі легко проникати через клітинні мембрани, а 13 сполучених подвійних зв'язків мають величезний відновлювальний потенціал.

В організмі людини він не виробляється, але при внутрішньому прийомі гідролізується в тонкому кишечнику і після всмоктування виявляється в плазмі крові, еритроцитах, але найбільша його кількість акумулюється в шкірі. Враховуючи величезний антиоксидантний потенціал астаксантину та його здатність накопичуватися у шкірі після прийому внутрішньо, логічно припустити, що ця речовина зможе уповільнити процеси хроно- та фотостаріння шкіри.

Його вплив здійснюється за рахунок потужного антиоксидантного та протизапального ефекту, а також здатності відновлювати та підтримувати епідермальний бар'єр. Відомо, що підвищене накопичення активних форм кисню, викликане впливом УФ-випромінювання, порушення окисно-відновного балансу в результаті природного старіння призводить до збільшення кількості прозапальних факторів та фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α). У свою чергу, ці прозапальні медіатори шляхом аутокринної сигналізації можуть стимулювати кератиноцити та фібробласти, здійснювати експресію мРНК та збільшувати ферментативну активність матриксних металопротеїназ, включаючи еластазу. При експериментах на тваринах було виявлено значне зменшення бактеріального навантаження, зниження маркерів окисного пошкодження ДНК. В іншому дослідженні виявлено дозозалежний гастропротекторний ефект при гострих ураженнях щурів. Іншими дослідженнями було продемонстровано захисну дію астаксантину при індукованому високим рівнем глюкози окисному стресі, запаленні та апоптозі в епітеліальних клітинах проксимальних каналців нирок. Також є дослідження, що підтверджують перспективність використання астаксантину при запальних захворюваннях очей. Астаксантин може запобігти пошкодженню шкіри, а також зменшити втрати колагену, спричинені ультрафіолетовим випромінюванням. Крім того, відомо, що зниження рівня естрогену у жінок після тридцяти років призводить до накопичення матриксних металопротеїназ, що природно збільшують активність еластази і призводить до поступової деградації еластинових волокон шкіри та втрати еластичності.

Астаксантин нейтралізує вільні радикали в епідермісі та дермі. Крім того, було виявлено, що він збільшує кількість природних відновлювальних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіонпероксидаза, у клітинах, що зазнали УФ-опромінення. Також, він запобігає утворенню ліпідпероксидаз, що сприяє нормалізації кількості і складу себуму, що виробляється, яке з віком поступово знижується. Астаксантин має унікальну молекулярну структуру, що дозволяє йому одночасно перебувати і всередині ззовні клітинної мембрани. Саме це забезпечує найкращий, порівняно з β -каротином та вітаміном С, захист клітини. Механізми дії астаксантину при захисті від окисного пошкодження включають пригнічення синглетного кисню, поглинання радикалів для запобігання ланцюгових реакцій, інгібування перекисного окиснення для збереження мембранної структури, поліпшення функції імунної системи та регуляції експресії генів.

Нерідко у хворих на цукровий діабет спостерігається високий рівень окислювального стресу, який розвивається у зв'язку з гіперглікемією, спричиненою дисфункцією β -клітин та пошкодженням тканин підшлункової залози. Астаксантин може зменшити окислювальний стрес, спричинений гіперглікемією, опосередковано підвищити чутливість до інсуліну, а також нормалізувати рівень глюкози та сироваткового інсуліну.

Будучи потужним антиоксидантом, він має протизапальну активність. Окислювальний стрес та запальний процес є основними патофізіологічними характеристиками атеросклеротичних серцево-судинних захворювань.

Астаксантин має великий потенціал щодо поліпшення стану при серцево-судинних захворюваннях. Існують закордонні дослідження, проведені на тваринах, вони вказують на можливу ефективність астаксантину при інфаркті міокарда, гіпертонічної хвороби, гіперхолестеринемії.

Сиглетний кисень, вільні радикали, що виникають у процесі життєдіяльності організму, окислюючи ДНК, білки та ліпіди, сприяють старінню та виникненню дегенеративних захворювань. Антиоксиданти зменшують мутагенез та канцерогенез, пригнічуючи окислювальні процеси та перешкоджаючи пошкодженню клітин. В експериментах на тваринах астаксантин показав значну протипухлинну активність порівняно з іншими каротиноїдами (наприклад, кантаксантином та β -каротином).

Клітини імунної системи є надзвичайно чутливими до дії вільних радикалів. Астаксантин, як і інші антиоксиданти забезпечує захист від вільних радикалів, зберігаючи імунну систему. В експерименті на мишах астаксантин продемонстрував вищий імуномодулюючий ефект порівняно з β -каротином.

Висновки: Оскільки астаксантин захищає ліпіди себуму від окислення ліпід-пероксидазами, він може допомогти запобігти огрубінню шкіри з віком. Очевидно, такий ефект обумовлений його сильною здатністю нейтралізувати активні форми кисню у клітинах, які викликають ушкодження ДНК. Згідно з дослідженнями зарубіжних вчених, вироблення еластази фібробластами, культивованими в середовищі при впливі УФ-В-випромінювання, знижується дозозалежно при введенні астаксантину. Доступні зараз дані з досліджень астаксантину виглядають перспективно. Астаксантин у цих дослідженнях має безліч корисних для здоров'я властивостей. Астаксантин, можливо, є одним із найбільш цінних антиоксидантів, який ми коли-небудь могли використати.

Перелік літератури:

1. Higuera-Ciarpaga I., Felix-Valenzuela L., Goycoolea F. Astaxanthin: A review of its chemistry and applications. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46(2): 185–196.
2. Komatsu T., Sasaki S., Manabe Y., et al. Preventive effect of dietary astaxanthin on UVA-induced skin photoaging in hairless mice. *PLoS ONE* 2017; 12(2): e0171178.
3. Lephart E.D., Naftolin F. Menopause and the skin: Old favorites and new innovations in cosmeceuticals for estrogen-deficient skin. *Dermatol Ther* 2020; 11(1): 53–69.
4. Singh K.N., Patil S., Barkate H. Protective effects of astaxanthin on skin: Recent scientific evidence, possible mechanisms, and potential indications. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19(1): 22–27.
5. Tominaga K., Hongo N., Karato M., Yamashita E. Protective effects of astaxanthin against singlet oxygen induced damage in human dermal fibroblasts in vitro. *Food Style* 2009; 21: 84–86.