Zeszyty Naukowe
Akademii Górnośląskiej
Nr 11/2023, s. 44 - 53
DOI: 10.53259/2023.11.05

ISSN 2956-6673
e-ISSN 2956-6681

Małgorzata Janiczek
Akademia Górnośląska im. Wojciecha Korfantego w Katowicach
Katowice, Polska
e-mail: malgorzata.janiczek@akademiagornoslaska.pl
ORCID 0000-0002-4749-4234

ASTAKSANTYNA – KAROTENOIDOWY PRZECIWUTLENIACZ O WŁAŚCIWOŚCIACH ANTYSTARZENIOWYCH

ASTAXANTHIN - A CAROTENOID ANTIOXIDANT WITH ANTI-AGING PROPERTIES

Słowa kluczowe: astaksantyna, skóra, starzenie, fotostarzenie, ultrafiolet, przeciwutleniacz, przeciwzapalne, badania kliniczne.
Keywords: *astaxanthin, skin, aging, photoaging, ultraviolet, antioxidant, anti-inflammatory, clinical trials.*

Streszczenie

Starzenie się skóry jest indukowane zarówno przez czynniki wewnętrzne, jak i zewnętrzne i jest nieuniknionym procesem fizjologicznym. Jednym z czynników jest długotrwała ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (UV). Ze zjawiskiem tym związany jest stres oksydacyjny oraz potencjalnie stan zapalny. Astaksantyna (ASX) to karotenoid ksantofilowy, charakteryzujący się wyjątkowymi właściwościami antyoksydacyjnymi. ASX wykazuje wyjątkową skuteczność w przeciwdziałaniu fotouszkodzeniom in vitro i in vivo. ASX jest metabolitem naturalnie syntetyzowanym przez wiele bakterii, mikroalg i drożdży.

Przedstawiana praca zawiera aktualne doniesienia naukowe dotyczące źródeł ASX oraz badań dotyczących jej własności prozdrowotnych jako silnego przeciwutleniacza. Ze względu na swoje różnorodne oddziaływania na skórę, istnieje uzasadnione przekonanie na to, że astaksantyna ma wiele działań prozdrowotnych, które są wykorzystywane w dermatologii i kosmetologii.

Abstract

Skin aging is induced by both internal and external factors and is an inevitable physiological process. Long-term exposure to the sun's ultraviolet (UV) radiation is a factor in photoaging. Oxidative stress and inflammation are associated with this phenomenon. Astaxanthin (ASX) is a specific marine xanthophyll carotenoid, characterized by exceptional antioxidant properties. ASX has demonstrated exceptional effectiveness against all categories of photodamage, in vitro and in vivo. ASX is a metabolite naturally synthesized by many bacteria, microalgae and yeast.

The current review contains the current scientific reports on the sources of ASX and research on its health benefits as a powerful antioxidant. Due to its diverse functions in skin biology, there is growing evidence that astaxanthin has many health-promoting effects that find applications in the field of dermatology and cosmetology.

WSTĘP

Starzenie się skóry staje się globalnym wyzwaniem ze względu na wydłużającą się długość życia ludzi na całym świecie oraz promieniowanie ultrafioletowe co jest skutkiem niszczenia warstw ozonowych atmosfery [Christensen i in., 2009]. Upływ czasu i powtarzająca się ekspozycja na szkodliwe czynniki środowiskowe powodują zmiany w naskórku i skórze właściwej.

Skóra, podobnie jak wiele innych narządów, ulega szkodliwym działaniom. Ma na to wpływ upływ czasu, zmiany hormonalne następujące z wiekiem oraz aspekty dietetyczne. Jednak w przeciwieństwie do większości innych narządów, na skórę ma również bezpośredni wpływ ekspozycja na środowisko, w tym zwłaszcza promieniowanie UV emitowane przez słońce. Przewlekła ekspozycja na promieniowanie UV powoduje liczne zmiany w skórze (fotostarzenie), na które nakłada się starzenie spowodowane upływem czasu (starzenie chronologiczne). Skóra pełni dwie ważne funkcje. Po pierwsze, służy jako bariera – chroni organizm przed wpływami fizycznymi, chemicznymi i bakteriologicznymi oraz ogranicza zbyt szybkie odparowywanie wody, a tym samym zapobiega odwodnieniu. Po drugie, poprzez regulację układu naczyniowego skóry i ekrynowych gruczołów potowych, umożliwia termoregulację. Oprócz tych funkcji życiowych, skóra pośredniczy w zmyśle dotyku i odgrywa rolę w nadzorze immunologicznym, produkcji hormonów i komunikacji społecznej. Na każdą z tych funkcji wpływa proces starzenia [Mukherjee i in., 2019; Gasmi i in., 2020].

Obecnie duże zainteresowanie naukowców wzbudza pytanie, czy astaksantyna (ASX) może spowalniać starzenie się skóry i czy ma obiecujący potencjał nutraceutyczny i kosmeceutyczny [Christensen i in., 2009].

W literaturze naukowej, spotkać można wiele doniesień o licznych naturalnych związkach o działaniach opóźniających procesy starzenia organizmu. Wiele z nich to nutraceutyki czyli składniki żywności mające właściwości odżywcze, jak i również działanie wspomagające leczenie. Są one istotne dla zachowania pełnego zdrowia i dobrego samopoczucia. Wiele spożywanych cennych substancji prozdrowotnych, można ekstrahować z roślin, glonów, grzybów, bakterii lub produktów pochodzenia zwierzęcego, a następnie zagęszczać i podawać w postaci suplementów diety. Wyekstrahowane substancje często są podawane transdermalnie z pominięciem przewodu pokarmowego [Bjørklund i in., 2009; Ostróżka-Cieślik i in., 2016; Sarecka-Hujar i in., 2017].

Liczne badania wskazują na dobroczynne działania karotenoidów, takich jak β-karoten, luteina, likopen, zeaksantyna oraz astaksantyna [Shimoda i in., 2010]. Podobnie jak inne karotenoidy, astaksantyna pełni liczne funkcje metaboliczne i fizjologiczne będąc jednak bardziej bioaktywną. Astaksantyna wzbudziła duże zainteresowanie ze względu na jej potencjalne działania farmakologiczne, w tym silne właściwości przeciwutleniające, naprawę DNA, odporność na stres, regenerację komórek, działanie antyproliferacyjne, przeciwzapalne, przeciwapoptyczne przeciwcukrzycowe, przeciwnowotworowe i ochronne dla skóry [Yuan i in., 2011; Galasso i in., 2018; Davinelli i in., 2018].

Według doniesień, glony *Haematococcus pluvialis* mają najwyższe stężenie ASX w przyrodzie [Wang i in., 2008]. ASX występuje głównie w postaci monoestrów lub diestrów, które mogą ulegać hydrolizie w jelicie cienkim, co ułatwia jej wchłanianie i transport do osocza i erytrocytów [Stewart i in., 2008] oraz skuteczną akumulację w skórze [Yuan i in., 2011], co sprawia, że ludzka skóra jest głównym celem jej działania

Związek ten obecny jest w diecie człowieka jako składnik niektórych pokarmów, np. owoców morza lub ryb (łosoś, pstrąg tęczowy), ale także jako dodatek do żywności (rzadziej). Astaksantyną (jako barwnikiem) jest wzbogacany pokarm dla łososi i pstrągów hodowlanych, a także pasze dla drobiu i bydła. Jest ona również składnikiem suplementów diety, w tym preparatów złożonych, zawierających także witaminy, mikroelementy, kwasy omega-3, luteinę lub inne substancje biologicznie czynne. Analiza zawartości karotenoidów w suplementach diety obecnych na polskim rynku wykazała m.in., że zawartość astaksantyny waha się od 0,6 do 6 mg w pojedynczej dawce i od 0,6 do 8 mg w proponowanej dawce dziennej [Britton i in., 1995; Zagalsky i in., 2003]. Astaksantyna jako substancja aktywna jest coraz częściej wykorzystywana w preparatach kosmeceutycznych [Couteau i in., 2018].

WŁAŚCIWOŚCI CHEMICZNE I GŁÓWNE ŹRÓDŁA ASTAKSANTYNY

Astaksantyna jest naturalnym, rozpuszczalnym w tłuszczach, czerwono-pomarańczowym pigmentem oksykarotenoidowym i należy do grupy karotenoidów zwanych ksantofilami, do których należą β-kryptoksantyna, likopen i zeaksantyna [Zarneshan i in., 2020].

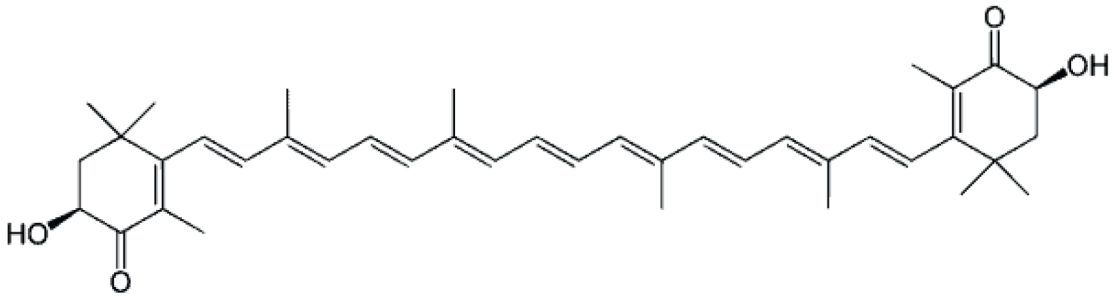
Astaksantyna zawiera 9 sprzężonych wiązań podwójnych w łańcuchu izoprenowym i 2 niesprzężone w pierścieniach β-jonowych (rys. 1). W jej budowie wyróżnia się dwie grupy hydroksylowe w pozy-

cjach 3 i 3′ oraz dwie grupy karbonylowe w pozycjach 4 i 4′, nadające astaksantynie większą stabilność oraz polarność, w porównaniu do innych karotenoidów. Sprzężone wiązania podwójne stanowią system chromoforowy, odpowiadający nie tylko za zabarwienie astaksantyny, ale także za jej aktywność przeciwutleniającą. Na właściwości biologiczne tego karotenoidu wpływa również obecność atomów tlenu, nadająca hydrofilowych charakter końcom cząsteczki astaksantyny. Liczne doniesienia wskazują, że karotenoidy charakteryzujące się taką samą liczbą wiązań podwójnych, ale o wyższej liczbie atomów tlenu wykazują silniejsze właściwości antyoksydacyjne i wyższą fotostabilność [Zheng i in., 2013]. Badania porównawcze astaksantyny, kantaksantyny oraz β-karotenu, prowadzone na hodowli fibroblastów eksponowanych na działanie promieniowania UVA wykazały znacznie silniejsze działanie ochronne astaksantyny, w porównaniu do pozostałych związków.

Astaksantyna jest naturalnie syntetyzowana przez różne mikroorganizmy i grzyby, ale nie jest wytwarzana w organizmie człowieka. Wyróżnia się jej naturalne ale i syntetyczne formy, które są produkowane przemysłowo. Duża część komercyjnej produkcji astaksantyny do tej pory odbywa się na drodze syntezy chemicznej [Davinelli i in., 2018]. Szacuje się, że ok. 95% obecnej na rynku astaksantyny pochodzi z syntezy chemicznej, dającej związek mniej stabilny w porównaniu do naturalnego karotenoidu. Biologiczne działanie naturalnej ASX jest znacznie silniejsze niż jej syntetycznego analogu [Torres-Haro i in., 2021].

Większość naturalnego związku uzyskana z syntetyzujących go mikroalg *Haematococcus pluvialis* uważana jest za najważniejsze źródło jej przemysłowej produkcji biologicznej (Ren i in., 2021). Wydajność jest wysoka bo dochodzi do 4% suchej masy makroalg. Zwykle karotenoidy z alg pełnią rolę fotoochronną. Synteza astaksantyny zachodzi jako mechanizm obronny, gdy mikroalga *Haematococcus pluvialis* jest narażona na stres [Udayan i in., 2017].

Rysunek 1. Struktura astaksantyny (Pogorzelska i in., 2016)



BIODOSTĘPNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA ASTAKSANTYNY

Na wchłanianie ataksantyny wpływają jej właściwości chemiczne kilka czynników dietetycznych i pozadietetycznych. Słaba rozpuszczalność ASX w wodzie obniża biodostępność tego związku. Pomimo hydrofobowego charakteru izoprenowego łańcucha tego związku, obecność polarnych końców cząsteczki sprawia jednak, że ASX jest lepiej wchłaniana niż inne karotenoidy (βkaroten lub likopen). Karotenoidy są związkami rozpuszczalnymi w tłuszczach, wobec czego lipidy zawarte w diecie mają korzystny wpływ na wchłanianie astaksantyny. Stwierdzono, że podanie, astaksantyny w oleju przyśpiesza jej wchłanianie. [Bjørklund i in., 2022].

Mimo iż dowody literaturowe poświęcone poprawie biodostępności astaksantyny w przypadku tkanki skórnej były niejasne, nowe sposoby aplikowania jej na skórę, w tym różnego rodzaju preparaty, kremy do stosowania miejscowego i zdefiniowane kompleksy fosfolipidowe, nanocząsteczki są obiecujące i warte dalszych badań w celu zwiększenia jej biodostępności [Davinelli i in., 2018]. Zwłaszcza, że w badaniach na zwierzętach potwierdzono fotoprotekcyjny potencjał astaksantyny w zastosowaniu na skórę, aplikując preparat liposomowy zawierający 6% molowych tego zwiąku (Lipo-ASX) [Hama i in., 2012].

Astaksantyna uważana jest za związek bezpieczny. Przeprowadzone badania na zwierzętach nie wykazały znaczących skutków ubocznych. W literaturze można również spotkać dane z badań klinicznych,

wskazujące na bezpieczeństwo stosowania wyizolowanej astaksantyny lub podawanej w postaci ekstraktów [Guerin i in., 2003].

Warto również wspomnieć, że Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziła astaksantynę z H. pluvialis do bezpośredniego spożycia przez ludzi w dawkach do 12 mg dziennie i do 24 mg dziennie przez okres nie dłuższy niż 30 dni [Visioli i in., 2017].

DZIAŁANIE OCHRONNE ASTAKSANTYNY NA SKÓRĘ

Rola astaksantyny w odniesieniu do stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego

Przewlekły stan zapalny o niskim stopniu nasilenia jest uznawany za godną uwagi cechę procesu starzenia. Stan zapalny może inicjować choroby związane z wiekiem i przyczynia się do starzenia się skóry (Fougere i in., 2017). U podłoża tego mechanizmu leżą uszkodzenia promieniowaniem UV, które indukuje stres oksydacyjny w komórkach naskórka, powodując uszkodzenie komórek. Epitopy specyficzne dla utlenionych lipidów są rozpoznawane przez układ dopełniacza i powodują stan zapalny, prowadząc do aktywacji makrofagów w celu usunięcia uszkodzonych komórek i utlenionych lipidów. Aktywowane makrofagi uwalniają prozapalne cytokiny i reaktywne formy tlenu RFT. Aktywowane makrofagi uwalniają metaloproteinazy w celu degradacji macierzy pozakomórkowej. Metaloproteinazy (MMP) to endopeptydazy zawierające cynk, które uczestniczą w degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM). Promienie UV, stres oksydacyjny i cytokiny wyzwalają ich uwalnianie z keratynocytów i fibroblastów skóry. Kiedy UV dociera do skóry właściwej, bezpośrednio uruchamia ekspresję genu metaloproteinazy 1 (MMP-1), która rozkłada włókna kolagenu I, zmieniając strukturę zdrowej skóry [Imokawa i in., 2015]. Upośledzona struktura ECM powoduje zwiotczenie i zmarszczki skóry, a w najgorszym przypadku może zainicjować inwazję komórek nowotworowych w procesie fotokarcynogenezy [Pittayapruek i in., 2016].

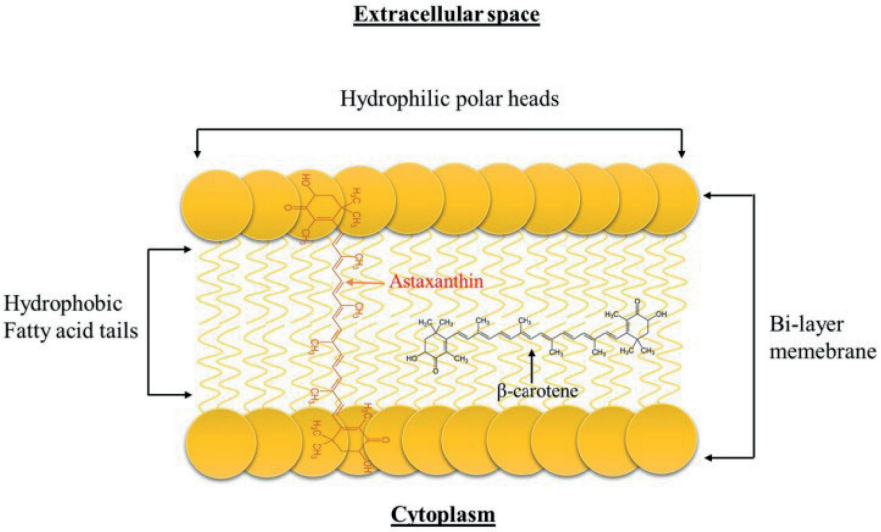
Brak równowagi procesami utleniania i redukcji w komórkach organizmu ułatwia rozwój powstawanie zbyt wielu RFT, co skutkuje stresem oksydacyjnym. Istotnym mediatorem patogennego rozwoju chorób i procesów starzenia jest wzrost czynników oksydacyjnych. Mogą one oddziaływać z białkami, lipidami i DNA, hamując aktywność białek, powodując utlenianie lipidów i uszkodzenie DNA. Zmiany te mają charakter reakcji łańcuchowych, co skutkuje zapoczątkowaniem stanów chorobowych [Simioni i in., 2018]. Dlatego astaksantyna, będąc znanym przeciwutleniaczem, jest uważana za ważny suplement diety i składnik kosmeceutyków. Suplementacja diety astaksantyną w każdym wieku może pomóc w walce ze stresem oksydacyjnym. [Sztretye i in., 2019].

Badania pokazują, że naturalna astaksantyna jest niezwykle silnym inaktywatorem RFT i cennym składnikiem preparatów opóźniających starzenie ponieważ zmniejsza stres oksydacyjny [Eren i in., 2019]. Wykazano, że spożycie jej zapobiega mitochondrialnemu stresowi oksydacyjnemu i poprawia ogólną integralność błony mitochondrialnej, co stymuluje wytwarzanie energii i poprawia stan energetyczny komórek [Eren i in., 2019; Yu i in., 2019].

Ma B. i współpracownicy stwierdzili, że ASX może obniżyć poziom biomarkerów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego. Jej spożycie zmniejszało stężenie dialdehydu malonowego we krwi czyli markera peroksydacji lipidów, poprawiało aktywność dysmutazy ponadtlenkowej u pacjentów z nadwagą [Ma i in., 2021]. ASX działa ochronnie na błony komórkowe, ponieważ jest możliwe wbudowanie jej w poprzek błony [Ma i in., 2021]. Polarna część cząsteczki karotenoidu chroni błonę komórkową przed działaniem RFT, a w konsekwencji przed uszkodzeniami w pobliżu powierzchni, natomiast polienowy – niepolarny łańcuch, działa we wnętrzu błon biologicznych [Kishimoto i in., 2016].

W porównaniu do innych karotenoidów jak zeaksantyna, luteina i β-karoten efektywność działania przeciwutleniającego ASX jest 10-krotnie większa. (Miki, 1991) a nawet 100-krotnie, w porównaniu do α-tokoferolu [Rodrigues i in., 2012]. W doświadczeniach innego zespołu, pomiary zdolności inaktywacji rodników nadtlenkowych wykonane dla różnych typów karotenoidów: likopenu, α- i β-karotenu (karotenoidy wodorowęglowe), luteiny oraz astaksantyny wykazały tylko kilkakrotnie silniej jej działanie [Naguib i in., 2000].

Rysunek 2. Usytuowania astaksantyny w błonie komórkowej (Kishimoto i in., 2016).



Chociaż prace badawcze odnoszące się do aktywności przeciwutleniającej astaksantyny dotyczą głównie ochrony lipidowych składników układów biologicznych. Prowadzone są również doświadczenia mające na celu syntezę pochodnych astaksantyny o zwiększonej hydrofilności, a także badania obejmujące stosowanie astaksantyny w liposomach, co znacznie poszerzyłoby zakres farmakologicznego działania karotenoidu [Hama i in., 2012].

Rola astaksantyny w starzeniu się skóry

ASX wspiera normalną, zdrową skórę, poprawiając elastyczność i jej nawilżenie oraz zmniejszając powstawanie zmarszczek jak i poprawę integralności bariery skórnej [Singh i in., 2020].

Najistotniejszymi i bardzo licznymi strukturami macierzy zewnątrzkomórkowej skóry są kolagen, elastyna i glikozaminoglikany. W starzeniu zarówno zewnątrz jak i wewnątrz pochodnym obserwuje się zmiany w tych strukturach. Zmiany te prowadzą do utraty wytrzymałości na rozciąganie, co powoduje powstawania zmarszczek, suchość naskórka i upośledzie gojenia się ran [Poljšak i in., 2012]. Ponadto indukowane promieniowaniem UV wolne rodniki stymulują syntezę metaloproteinaz, które są odpowiedzialne za degradację macierzy zewnątrzkomórkowej, Metaloproteinazy mogą przyczyniać się do całkowitego rozkładu kolagenu [Birkedal-Hansen, 1987]. W badanach in vitro astaksantyna zahamowała aktywność metaloproteinazy 1 w skórze. Wpłynęła też ograniczająco na uszkodzenia komórek spowodowane przez wolne rodniki po ekspozycji UV [Suganuma i in., 2010]. Wykazano, że ASX jest skutecznym związkiem przyspieszającym gojenie się ran skórnych u myszy. Rany leczone ASX wykazywały znacznie zwiększoną ekspresję biologicznych markerów gojenia się [Meephansan i in., 2017].

W wyniku wewnętrznego starzenia nadmierna akumulacja reaktywnych form tlenu w naskórku i skórze właściwej, wynikająca z ekspozycji na promieniowanie UV oraz niezrównoważony stan redoks, mogą zwiększać uwalnianie cytokin zapalnych, takich jak interleukina (IL) -1, IL-6, IL-8 oraz związany z zapaleniem czynnik martwicy nowotworu-α (TNF-α). Te z kolei mogą stymulować keratynocyty naskórka i fibroblasty skóry w sposób autokrynny, a następnie zwiększać aktywność enzymatyczną metaloproteinaz, które swoiście rozkładają kolagen głównie typu I, II, III, IV [Komatsu i in., 2017]. Metaloproteinazy mogą promować degradację kolagenu i włókien elastycznych poprzez zwiększanie aktywności elastazy, prowadząc do powstawania zmarszczek i utraty elastyczności skóry [Komatsu i in., 2017]. Zaobserwowano, że suplementacja ASX w dawce 6 lub 12 mg blokowała wydzielanie cytokin zapalnych z keratynocytów i zmniejsza wydzielanie metaloproteinazy-1 przez fibroblasty skórne, zapobiegając w ten sposób uszkodzeniom skóry i przyczyniała się w ten sposób do utrzymania zdrowej skóry u uczestników badań [Tominaga i in., 2017]. Inne badanie wykazało, że ASX zmniejsza przeznaskórkową utratę wody przypisywaną fotouszkodzeniom, hamując ekspresję akwaporyny 3 i innych białek, zmniejszając w ten sposób uszkodzenie skóry [Komatsu i in., 2017]. Zaobserwowano również, że hamuje cytotoksyczność indukowaną promieniowaniem ultrafioletowym i śmierć komórek naskórka keratyno-

cytów [Chung i in., 2022]. Badania kliniczne potwierdzają korzyści płynące z suplementacji ASX (3–6 mg/d) na skórę z istotnymi zmianami charakterystycznymi dla fotostarzenia (Ng i in., 2021). Podawanie ASX zmniejszyło powstawanie zmarszczek wywołanych promieniowaniem UV i zwiększyło ilość włókien kolagenowych w skórze [Li i in., 2020].

ASX może wygaszać singletowe rodniki tlenowe w naskórku i skórze właściwej, prowadząc do przywrócenia elastyczności skóry i zmniejszenia głębokości zmarszczek, może również aktywować endogenne enzymy antyoksydacyjne, w tym dysmutazę ponadtlenkową 2 (SOD 2), katalazę (CAT) i peroksydazę glutationową 1 (GPX1), aby zahamować aktywność enzymów wytwarzających reaktywne formy tlenu (Yoshihisa i in., 2014). Może też zapobiegać wytwarzaniu nadtlenków lipidów, a tym samym nie dopuścić do zmniejszającej się z wiekiem zawartości łoju [Yamashita i in., 2002; Chalyk i in, 2017]. Zapobiegając peroksydacji lipidów łoju zapobiega szorstkości i zapachowi starej skóry. starzenia się [Tominaga i in., 2012].

Wykazano, że suplementacja ASX (4 mg/dzień) przez cztery tygodnie odmładza skórę poprzez zmniejszenie utleniania lipidów i złuszczania korneocytów u osób powyżej 40 roku życia. Pozytywne działanie ASX przypisywano głównie jej właściwościom przeciwutleniającym [Chalyk i in., 2017]. Badania na ludziach wykazały, że 6 mg ASX podawanych dziennie przez sześć do ośmiu tygodni może zmniejszyć zmarszczki, utratę wody i plamy starcze. ASX poprawiła również elastyczność, zawartość wilgoci i teksturę skóry. Wspomniane efekty, jak wynikało z badań, wydają się być wzmocnione w połączeniu z miejscowym zastosowaniem ASX [Davinelli i in., 2018].

Z kolei suplementacja ASX która była praktykowana w dawce 2 mg/d przez 8 tygodni, zmniejszyła biomarkery uszkodzeń oksydacyjnych DNA i obniżyła stężenie markerów stanu zapalnego [Park i in., 2010]. Leczenie ASX zmniejszyło indukowane promieniowaniem UV wzrosty markerów zapalnych [Yoshihisa i in., 2014; Tominaga i in., 2017]. Co więcej, doustne podawanie ASX i hydrolizatu kolagenu może zwiększyć syntezę prokolagenu typu I o 240%, i w ludzkiej fotostarzejącej się skórze twarzy, po 12 tygodniach leczenia [Yoon i in., 2014].

Ponadto badania wykazały korzystny wpływ ASX na utrzymanie funkcji i integralności bariery naskórkowej poprzez znaczne hamowanie wyraźnego i nadmiernego złuszczania korneocytów, z badań wynika, że astaksantyna hamuje ekspresję inhibitora proteazy w naskórku myszy, stymulując w ten sposób proteolizę filagryny, co ułatwia produkcję naturalnych czynników nawilżających, i zmniejsza złuszczanie terminalnie zróżnicowanych korneocytów [Komatsu i in., 2017; Chalyk i in., 2017]. ASX może znacznie ograniczyć TEWL (transepidermalna utrata wody) normalizować stan korneocytów i chronić różnicowanie i rogowacenie keratynocytów przed uszkodzeniami oksydacyjnymi i stanami zapalnymi w naskórku [Tominaga i in., 2012].

Wykazano, że leczenie ASX zapobiega szkodliwym skutkom UV poprzez zmniejszenie produkcji reaktywnych form azotu, ekspresji cytokin zapalnych i apoptozy w keratynocytach. [Yoshihisa i in., 2014]. Hamujący wpływ ASX na produkcję tlenku azotu ma znaczenie dla wykorzystania jej w lekach przeciwzapalnych na choroby zapalne skóry, takie jak łuszczyca i atopowe zapalenie skóry (AZS). AZS jest przewlekłą zapalną chorobą skóry związaną z różnymi czynnikami, w tym nieprawidłowościami immunologicznymi, które przyczyniają się do patogenezy i rozwoju zmian skórnych [Park i in., 2017].

W zdrowiu skóry istotną rolę odgrywa układ immunologiczny. Prowadzone badania sugerują, że supresja układu odpornościowego przyczynia się do rozwoju nowotworów skóry wywołanych promieniowaniem UV, w tym czerniaka i innych nowotworów niż czerniak, zarówno u myszy, jak i u ludzi [Hart i in., 2017]. Astaksantyna znacząco wpływa na funkcję odpornościową in vitro i in vivo [Lin i in., 2015]. Na przykład badania in vitro na ludzkich limfocytach wykazały zwiększenie przez ASX produkcji immunoglobulin w odpowiedzi na bodźce zależne od limfocytów T [Jyonouchi i in., 1995]. Immunomodulacyjne działanie astaksantyny odnotowano również u psów i kotów, wzmacniając zarówno komórkową, jak i humoralną odpowiedź immunologiczną. W tych badaniach wzrosła aktywność cytotoksyczna komórek naturalnych zabójców (NK), co sugeruje, że ASX może regulować komórki NK, które służą jako system nadzoru immunologicznego przeciwko nowotworom i komórkom zakażonym wirusem [Chew i in., 2011; Park i in., 2011]. Inni autorzy również wykazali, że astaksantyna może wzmacniać odpowiedzi immunologiczne i potencjalnie wywierać działanie przeciwnowotworowe [Jyonouchi i in., 2000].

Biologicznie szkodliwe skutki związane z ekspozycją na promieniowanie UV są w dużej mierze wynikiem błędów w naprawie DNA, co może prowadzić do mutacji onkogennych. Uszkodzenia DNA

wywołane promieniowaniem UV prowadzą do zmian struktury DNA, które aktywują kaskadę odpowiedzi, zaczynając od inicjacji zatrzymania cyklu komórkowego i aktywacji mechanizmów naprawy DNA [Timares i in., 2007]. Szlak naprawy przez wycinanie nukleotydów (NER) jest kluczowym mechanizmem wykorzystywanym przez komórki ssaków do naprawy uszkodzonego DNA [Cline i in., 2003]. Chociaż nie ma badań oceniających wpływ ASX na szlak NER, doniesiono, że ASX poprawia zdolność naprawy DNA komórek narażonych na promieniowanie UV i zwiększa ekspresję enzymów reagujących na stres oksydacyjny [Camera i in., 2009].

WNIOSKI

Wskaźnikami, które decydują o postarzałym wyglądzie skóry, są uszkodzone białka strukturalne i funkcjonalne, które tworzą macierz zewnątrzkomórkową. Powodem tego jest między innymi promieniowanie UV, które indukuje pigmentację, zmarszczki skóry i immunosupresję, powodując przyspieszenie fotostarzenia. Astaksantyna ze względu na swoje zaangażowanie w różnorodne działania poziomie komórkowym jest obiecującym związkiem w dziedzinie dermatologii i kosmetologii jak i bromatologii. Dowiedziono, że hamuje kolagenazy, aktywność metaloproteinaz, mediatory zapalne i indukcję ROS, co skutkuje silnym działaniem przeciwzmarszczkowym i przeciwutleniającym. Tym bardziej, że w aspekcie toksykologicznym astaksantyna wydaje się być związkiem bezpiecznym.

BIBLIOGRAFIA

Sarecka-Hujar B., Ostróżka-Cieślik A., 2017: *Wykorzystanie lipidowych nośników w terapii chorób nowotworowych.* [w:] K. Pujer (red.): Problemy nauk medycznych i nauk o zdrowiu, Exante Wydawnictwo Naukowe Klaudia Pujer, Wrocław, 111–119

Balietti M., Giannubilo S.R, Giorgetti B., Solazzi M., Turi A., Casoli T., Ciavattini A., Fattorettia P. 2016: *Effects of Astaxanthin on the Aging Rat Brain: Sex-Specific Differences in Inflammation Modulation*. J.Sci. Food farming. 96:615-618

Birkedal-Hansen H., 1987: *Catabolism and turnover of collagens: Collagenases.* Methods Enzymol. 144:140–171.

Bjørklund G., Gasmi A., Lenchyk L., Shanaida M., Zafar S., Mujawdiya P.K., Lysiuk R., Antonyak H., Noor S., Akram M., Smetanina K., Piscopo S., Upyr T., Peana M., 2022: *The Role of Astaxanthin as a Nutraceutical in Health and Age-Related Conditions.* Molecules. 23;27(21):7167.

Bjørklund G., Shanaida M., Lysiuk R., Butnariu M., Peana M., Sarac I., Strus O., Smetanina K., Chirumbolo S., 2022: *Natural compounds and products from an anti-aging perspective.* Particles. 27:7084

Britton G., Liaaen-Jensen S., Pfander H., 1995: *Carotenoids today and challenges for the future. Carotenoids*. In: Isolation and Analysis. T. IA. Eds. G. Britton, S. Liaaen-Jensen, H. Pfander. Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland, pp. 13-26.

Cai X., Chen Y., Xie X., Yao D., Ding C., Chen M., 2019: *Astaxanthin prevents acute lipopolysaccharide-induced lung injury and sepsis by inhibiting MAPK/NF-κB activation.* I am. J Crowd Res. 11:1884-1894.

Camera E., Mastrofrancesco A., Fabbri C., Daubrawa F., Picardo M., Sies H., Stahl W., 2009: *Astaxanthin, canthaxanthin and beta-carotene differently affect UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzymes.* Exp. Dermatol. 18:222–231

Chalyk N.E., Klochkov V.A., Bandaletova T.Y., Kyle N.H., Petyaev I.M., 2017: *Continuous astaxanthin intake reduces oxidative stress and reverses age-related morphological changes of residual skin surface components in middle-aged volunteers.* Nutr. Res48:40–48.

Chew B.P., Mathison B.D., Hayek M.G., Massimino S., Reinhart G.A., Park J.S., 2011: *Dietary astaxanthin enhances immune response in dogs.* Vet. Immunol. Immunopathol. 140:199–206.

Christensen K., Doblhammer G., Rau R., Vaupel J.W. 2009: *Ageing populations: The challenges ahead.* Lancet. 374:1196–1208.

Chung B.Y., Park S.H., Yun S.Y., Yu D.S., Lee Y.B., 2022: *Astaxanthin Protects Ultraviolet B-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in Human Keratinocytes via Intrinsic Apoptotic Pathway.* Ann. Dermatol. 34:125.

Cline S.D., Hanawalt P.C. 2003: *Who's on first in the cellular response to DNA damage?* Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 4:361–372.

Couteau C., Coiffard L. 2018: *Use of microalgae in cosmetics. In: Fleurence J., Levine I. A., eds. microalgae in health and disease prevention. Academic.* Press. Cambridge, MA, USA: pp. 317–323.

Davinelli S., Nielsen M.E., Scapagnini G., 2018: *Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review.* Nutrients. 22;10(4):522.

Eren B., Tuncay Tanriverdi S., Aydin Kose F., Ozer O., 2019: *Evaluation of the antioxidant properties of topical astaxanthin preparations as anti-aging products.* J. Cosmetic. Dermatol. 18:242–250.

Fougere B., Boulanger E., Nourhashemi F., Guyonnet S., Cesari M., 2017: *Chronic inflammation: an accelerator of biological aging.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci 72 (9): 1218–1225.

Galasso C., Orefice I., Pellone P., Cirino P., Miele R., Ianora A., Brunet C., Sansone C., 2018: *On the neuroprotective role of astaxanthin: new perspectives?* Mar. Drugs. 16:247.

Gasmi A., Mujawdiya P.K., Shanaida M., Ongenae A., Lysiuk R., Dosa M.D., Tsal O., Piscopo S., Chirumbolo S., Bjorklund G., 2020: *Calanus oil in the treatment of obesity-related low-grade inflammation, insulin resistance, and atherosclerosis.* Appl. Microbiol. Biotechnol. 104:967–979.

Guerin M., Huntley M.E., Olaizola M., 2003: *Haematococcus astaxanthin: applications for human health and nutrition.* Trends Biotechnol 21(5): 210-216

Hama S., Uenishi S., Yamada A., 2012: *Scavenging of hydroxyl radicals in aqueous solution by astaxanthin encapsulated in liposomes*. Biol Pharm Bull 35(12): 2238-2242

Hama S., Takahashi K., Inai Y., Shiota K., Sakamoto R., Yamada A., Tsuchiya H., Kanamura K., Yamashita E., Kogure K., 2012: *Protective effects of topical application of a poorly soluble antioxidant astaxanthin liposomal formulation on ultraviolet-induced skin damage.* J. Pharm. Sci. 101:2909–2916.

Hart P.H., Norval M., 2017: *Ultraviolet radiation-induced immunosuppression and its relevance for skin carcinogenesis*. Photochem. Photobiol. Sci. 2017

Imokawa G., Nakajima H., Ishida K., 2015: *Biological Mechanisms Underlying Ultraviolet II-Induced Skin Wrinkling and Laxity: Overexpression of Neprilysin Plays an Important Role.* Int. J. Mol. science 16:7776–7795.

Jyonouchi H., Sun S., Iijima K., Gross M.D., 2000: *Antitumor activity of astaxanthin and its mode of action.* Nutr. Cancer 36:59–65.

Jyonouchi H., Sun S., Tomita Y., Gross M.D., 1995: *Astaxanthin, a carotenoid without vitamin A activity, augments antibody responses in cultures including T-helper cell clones and suboptimal doses of antigen.* J. Nutr. 125:2483–2492.

Kishimoto Y., Yoshida H., Kondo K., 2016: *Potential Anti-Atherosclerotic Properties of Astaxanthin.* Mar. Drugs. 14:35.

Komatsu T., Sasaki S., Manabe Y., Hirata T., Sugawara T., 2017: *Preventive effect of dietary astaxanthin on UVA-induced skin photoaging in hairless mice.* PLoS ONE. 12:e0171178.

Kurashige M., Okimasu E., Inoue M., Utsumi K., 1990: *Inhibition of oxidative damage to biological membranes by astaxanthin.* Physio. chemistry physics Med. NMR. 22:27–38.

Li X., Matsumoto T., Takuwa M., Saeed Ebrahim Shaiku Ali M., Hirabashi T., Kondo H., Fujino H., 2020: *Protective effects of astaxanthin supplementation against ultraviolet-induced photoaging in hairless mice.*" Biomedicines. 8:18.

Lin K.H., Lin K.C., Lu W.J., Thomas P.A., Jayakumar T., Sheu J.R., 2015*: Astaxanthin, a Carotenoid, Stimulates Immune Responses by Enhancing IFN-γ and IL-2 Secretion in Primary Cultured Lymphocytes in Vitro and ex Vivo.* Int. J. Mol. Sci. 17:44

Ma B., Lu J., Kang T., Zhu M., Xiong K., Wang J., 2021: *Astaxanthin supplementation mildly reduces oxidative stress and inflammatory biomarkers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Nutr. Res. 99:40–50

Meephansan J., Rungjang A., Yingmema W., Deenonpoe R., Ponnikorn S., 2017: *Effect of astaxanthin on cutaneous wound healing.* Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 10:259–265.

Miki W., 1991: *Biological functions and activities of animal carotenoids.* Pure Appl Chem, 63(1): 141-146.

Mukherjee P., 2019: *Quality Control and Evaluation of Herbal Drugs.* Elsevier; Chapter Phyto-Pharmaceuticals, Nutraceuticals and Their Evaluation; pp. 707–722.

Naguib Y.M., 2000: *Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids.* J Agric Food Chem, 48(4): 1150-1154.

Ng Q.X., De Deyn M.L.Z.Q., Loke W., Foo N.X., Chan H.W., Yeo W.S., 2021: *Effects of astaxanthin supplementation on skin health: A systematic review of clinical studies.* J. Diet. Suppl18:169–182.

Ostróżka-Cieślik A. Banyś A, Sarecka-Hujar B., 2016: *Sposoby wykorzystania enzymów w przemyśle farmaceutycznym.* [w:] B. Zdunek B., Olszówka M. (red.): Przegląd wybranych prac z zakresu enzymologii, Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju Tygiel, Lublin, 83-98.

Park J.H., Yeo I.J., Han J.H., Suh J.W., Lee H.P., Hong J.T., 2017: *Anti-inflammatory effect of Astaxanthin in phthalic anhydride-induced atopic dermatitis animal model*. Exp. Dermatol. 7:18

Park J.S., Chyun J.H., Kim Y.K., Line L.L., Chew B.P. 2010: *Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans.* Nutr. Metab.;7:18.

Park J.S., Mathison B.D., Hayek M.G., Massimino S., Reinhart G.A., Chew B.P., 2011: *Astaxanthin stimulates cell-mediated and humoral immune responses in cats.* Vet. Immunol. Immunopathol. 144:455–461.

Pittayapruek P., Meephansan J., Prapapan O., Komine M., Ohtsuki M., 2016: *Rola metaloproteinaz macierzy w fotostarzeniu i fotokancerogenezie.*" Int. J. Mol. nauka 17 :868;

Pogorzelska E, Hamułka J, Wawrzyniak A., 2016: *Astaksantyna – budowa, właściwości i możliwości zastosowania w żywności funkcjonalnej.* Żywn Nauk Technol Jakość, 1(104): 5-16

Poljšak B., Dahmane R.G., Godić A. 2012: *Intrinsic skin aging: The role of oxidative stress.* Acta Dermatovenerol. Alp Pannonica Adriat. 21:33–36.

Ren Y., Deng J., Huang J., Wu Z., Yi L., Bi Y., Chen F., 2021: *Using green alga Haematococcus pluvialis for astaxanthin and lipid co-production: Advances and outlook*. Bioresour. Technol. 340:125736.

Rodrigues E., Mariutti L.R., Mercadante AZ., 2012: *Scavenging capacity of marine carotenoids against reactive oxygen and nitrogen species in a membrane-mimicking system*. Mar Drugs, 10(8): 1784-1798.

Shimoda H., Tanaka J., Shan S.-J., Maoka T. 2010: *Anti-pigment effect of fucoxanthin and its effect on mRNA expression of melanogenic molecules in the skin.*" J Pharm. Pharmacol. 62: 1137–1145.

Simioni C., Zauli G., Martelli AM, Vitale M., Sacchetti G., Gonelli A., Neri LM., 2018: *Stres oksydacyjny: rola ćwiczeń fizycznych i nutraceutyków przeciwutleniających w wieku dorosłym i starzeniu*. Oncotarget. 9 :17181.

Singh K.N., Patil S., Barkate H. 2020: *Protective effects of astaxanthin on skin: Recent scientific evidence, possible mechanisms, and potential indications*. J. Cosmet Dermatol. 19:22–27.

Sotiropoulou G., Zingkou E., Pampalakis G., 2021: *Redirecting drug repositioning for innovative cosmeceutical discovery. To the power of.*" Dermatol. 30:628-644.

Stewart J.S., Lignell A., Pettersson A., Elfving E., Soni M.G., 2008: *Safety assessment of astaxanthin-rich microalgae biomass: Acute and sub-chronic toxicity studies in rats.* Food chemistry. toxicol. 46:3030–3036.

Suganuma K., Nakajima H., Ohtsuki M., Imokawa G., 2010: *Astaxanthin attenuates the UVA-induced up-regulation of matrix-metalloproteinase-1 and skin fibroblast elastase in human dermal fibroblasts.* J. Dermatol. Sci. 58:136–142.

Sztretye M., Dienes B., Gönczi M., Czirják T., Csernoch L., Dux L., Szentesi P., Keller-Pintér A. 2019: *Astaxanthin: a potential antioxidant treatment targeting mitochondria in disease and aging.* Oxide Med. Longev cell. 31814873.

Timares L., Katiyar S.K., Elmets C.A., 2008: *DNA damage, apoptosis and langerhans cells-Activators of UV-induced immune tolerance.* Photochem. Photobiol. 84:422–436.

Tominaga K., Hongo N., Fujishita M., Takahashi Y., Adachi Y., 2017: *Protective effects of astaxanthin on skin deterioration.* J. Clin. Biochem. Nutr. 17–35.

Tominaga K., Hongo N., Karato M., Yamashita E., 2012: *Cosmetic benefits of astaxanthin on humans subjects.* Acta Biochim. Pol. 59:2168

Torres-Haro A., Verdín J., Kirchmayr M.R., Arellano-Plaza M., 2021: *Metabolic engineering for high-throughput astaxanthin synthesis in Xanthophyllomyces dendrorhous.* Microbe. Cell Fact20:1-17

Udayan A., Arumugam M., Pandey A., 2017: *Nutraceuticals from algae and cyanobacteria.* In: Rastogi R.P., Madamwar D., Pandey A., editors. Algal Green Chemistry. Recent Process in Biotechnologies; Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: pp. 65–89.

Visioli F., Artaria C., 2017: *Astaxanthin in cardiovascular health and disease: Mechanisms of action, therapeutic merits, and knowledge gaps.* Food Funct. 8:39–63.

Wang C., Armstrong D.W., Chang C.D., 2008: *Rapid separation of the baseline enantiomers and mesoforms of all-trans-astaxanthin, 13-cis-astaxanthin, adonirubin and adonikanthin in commercial standards and supplements.* J. Chromatograph. A. 1194: 172–177.

Yamashita E., 2002: *Cosmetic benefit of dietary supplements including astaxanthin and tocotrienol on human skin.* Food Style. 21:6.

Yoon H.-S., Cho H.H., Cho S., Lee S.-R., Shin M.-H., Chung J.H., 2014: *Supplementing with dietary astaxanthin combined with collagen hydrolysate improves facial elasticity and decreases matrix metalloproteinase-1 and-12 expression: A comparative study with placebo.* J. Med. Food. 17:810–816

Yoshihisa Y., Rehman M.U., Shimizu T., 2014: *Astaxanthin, a xanthophyll carotenoid, inhibits ultraviolet-induced apoptosis in keratinocytes.* Exp. Dermatol. 23:178–183.

Yu T., Dohl J., Chen Y., Gasier H.G., Deuster P.A., 2019: *Astaxanthin, but not quercetin, preserves mitochondrial integrity and function, mitigates oxidative stress, and reduces heat-induced damage to skeletal muscle.* J. Cell Physiol. 234:13292-13302

Yuan J.P, Peng J., Yin K., Wang J.H., 2011: *Potential health-promoting effects of astaxanthin: a high-value carotenoid derived mainly from microalgae.* Moth. Nutr. Food Rez. 55:150–165

Zagalsky P.F., 2003: *β-crustacyanin, the blue-purple carotenoprotein of lobster carapace: Consideration of the bathochromic shift of the protein-bound astaxanthin.* Acta. Crystallog., D59 (8), 1529- 1531

Zarneshan S.N., Fakhri S., Farzaei M.H., Khan H., Saso L., 2020: *Astaxanthin targets the PI3K/Akt signaling pathway for potential therapeutic applications.* Food chemistry. toxicol. 145:111714

Zheng Y.F., Bae S.H., Kwon M.J., Park J.B., Choi H.D., Shin W.G., Bae S.K., 2013: *Inhibitory effect of astaxanthin, β-cryptoxanthin, canthaxanthin, lutein and zeaxanthin on cytochrome P450 enzyme activity.* Food chemistry. toxicol. 59:78–85