

Astaksantyna – karotenoid z morza w suplementacji diety

Astaxanthin – sea carotenoid as dietary supplement

Prof. dr hab. Iwona Wawer¹, dr hab. Katarzyna Paradowska²

¹ Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. St. Pigoń, Krosno

² Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

■ **Słowa kluczowe:** astaksantyna, karotenoidy, antyoksydant, COVID-19.

■ **Keywords:** Astaxanthin, Carotenoids, Antioxidant, COVID-19.

■ **Abstract:** Astaxanthin is a red-orange carotenoid, which has recently attracted a lot of attention. It has found applications in feed, food, nutraceutical and pharmaceutical industries. Natural astaxanthin (3S, 3'S) extracted from the microalga *Haematococcus pluvialis* is a component of dietary supplements for humans (contain 2 mg to 20 mg astaxanthin). Synthetic astaxanthin contains a mixture of stereoisomers and is widely used as feed, in salmonid aquaculture to provide the pink color. Astaxanthin has been studied extensively as a multi-target pharmacological agent against various diseases. Due to its strong antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and immune modulation properties it may have beneficial effects on chronic diseases such as cardiovascular disease, macular degeneration and cancer. This article discusses selected aspects of the action of astaxanthin, including the effects of its chemical structure and antioxidant activity, also in view of the Covid-19 pandemic in alleviating the risk of cytokine storm.

■ Wprowadzenie

Astaksantyna, 3,3'-dihydroksy-β-karoten-4,4'-dion, o sumarycznym wzorze C₄₀H₅₂O₄, jest czerwonym barwnikiem z grupy karotenoidów. Wyizolowano ją z homarów w 1938 r. Obecnie syntetycznej astaksantyny używa się jako barwnika, głównie w paszach dla ryb celem zabarwienia mięsa łososi i pstrągów hodowanych w akwakulturach.

Silne właściwości antyoksydacyjne sugerują zastosowanie jej w prewencji i wspomaganiu leczenia chorób o etiologii wolnorodnikowej, takich jak choroby neurodegeneracyjne, miażdżyca, choroby oczu, nowotwory. Unikalną właściwością astaksantyny jest zdolność przekraczania bariery krew-mózg; nie mają jej inne karotenoidy.

Jako składnik kosmetyków zapewnia ochronę skóry przed słońcem, w tym promieniowaniem UV.

Właściwości astaksantyny sugerują szersze jej wykorzystanie do suplementacji diety, zwłaszcza ozdrowieńców po COVID-19.

■ Budowa i właściwości

Cząsteczki astaksantyny i beta-karotenu mają 11 wiązań podwójnych (ryc. 1), a intensywny czerwony kolor wynika z obecności układu sprzężonych pojedynczych i podwójnych wiązań. Od beta-karotenu odróżnia ją obecność dwóch polarnych grup: hydroksylowej przy asymetrycznych atomach węgla C3 and C3' oraz karbonylowej (C4=O) (ryc. 1). Długi łańcuch i polarne grupy na

obu końcach łańcucha umożliwiając unikalne ułożenie astaksantyny w błonie komórkowej.

Większość antyoksydantów działa po wewnętrznej stronie błony (witamina E i beta-karoten) lub po zewnętrznej (witamina C). Tymczasem cząsteczka astaksantyny jest rozciągnięta przez całą dwuwarstwę. Może więc zapewniać ochronę przed stresem oksydacyjnym, zmiatając reaktywne formy tlenu (ROS) po obu stronach błony komórkowej [1,2].

Astaksantyna ma silne właściwości wymiatania wolnych rodników, zwłaszcza tlenu singletowego [3]. Jako przeciwutleniacz jest kilkadziesiąt razy silniejsza niż witamina C, witamina E, czy beta-karoten.

■ Otrzymywanie

Najtańszą metodą otrzymywania astaksantyny jest jej synteza chemiczna, która umożliwia produkcję tego związku na większą skalę, jednak w jej wyniku otrzymuje się mieszaninę stereoizomerów: dwóch izomerów optycznych i formy *meso* w stosunku 1:2:1 (3R, 3'R): (3R, 3'S) : (3S, 3'S). Niektóre z nich nie występują naturalnie i mogą wykazywać niekorzystne efekty uboczne, dlatego przemysł farmaceutyczny, kosmetyczny i spożywczy używa tylko naturalnej *all-trans* astaksantyny, izomeru (3S, 3'S).

Światowy rynek astaksantyny w 2019 r. oszacowano na 1 mld dolarów, a prognozowane

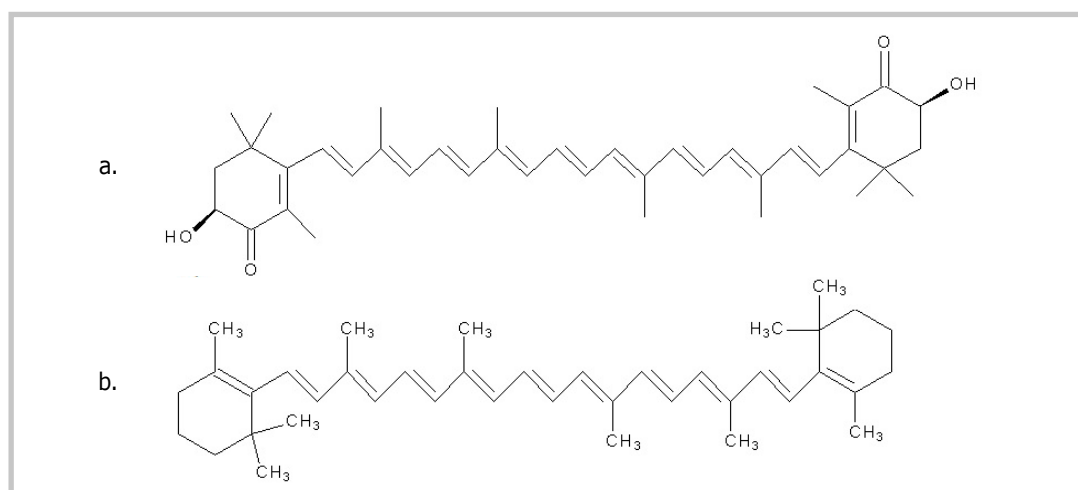
tempo wzrostu to 16% rocznie. Przyczyną rosnącego popytu jest docenienie jej wielostronnych korzyści dla zdrowia oraz potwierdzone bezpieczeństwo stosowania. Koszt produkcji 1 kg syntetycznej astaksantyny to ok. 1000 dolarów, a jej cena rynkowa przekracza 2000 dolarów.

Ceny astaksantyny otrzymywanej z naturalnych produktów są znacznie wyższe. Na przykład 1 kg astaksantyny z drożdży *Xanthophyllomyces dendrorhous* (głównie izomer 3R, 3'R) kosztuje 2500 dolarów, a z alg *Haematococcus pluvialis* 7000 dolarów [4]. Naturalna astaksantyna silniej wymiata wolne rodniki, ma lepszą stabilność i przyswajalność niż syntetyczna. Różnice wynikają z obecności stereoizomerów w syntetycznym produkcie.

Astaksantyna z alg *H. pluvialis*

Jest na ten produkt duże zapotrzebowanie, ze względu na zastosowania w przemyśle spożywczym, do produkcji suplementów diety, a także potencjalnie w medycynie.

Oprócz astaksantyny, algi zawierają też inne karotenoidy: β -karoten, luteinę, kantaksantynę, jak również białka, lipidy i inne bioaktywne związki. Algi syntetyzują i akumulują astaksantynę w warunkach stresowych: niedobór mikroelementów odżywczych (azotu), duże zasolenie wody, intensywne promieniowanie słoneczne, wyższa temperatura. Takie warunki istnieją na-



Rycina 1. Struktura astaksantyny (a) i beta-karotenu (b)

turalnie u wybrzeży ciepłych mórz i oceanów, np. na Hawajach.

Zielone algi żyjące w płytkich słonych wodach stają się czerwone, a dodatkowo zmienia się skład karotenoidów, bowiem β -karoten ulega transformacji do astaksantyny. Potwierdzono to używając konfokalnej mikroskopii ramanowskiej. Zarejestrowano widma Ramana astaksantyny i β -karotenu na tle fluorescencji chlorofilu. Okazało się, że β -karoten jest obecny razem z astaksantyną w cytozolu, co dowodzi, że jest prekursorem astaksantyny, a jej synteza odbywa się poza chloroplastami [5]. Algi *H. pluvialis* zawierają astaksantynę w postaci estryfikowanej. W składzie barwnika dominują monoestry astaksantyny, ich zawartość wynosi od 0,01 do 11,8 mg/g suchej masy, a w czerwonych algach sięga 72,0–78,8%. Zawartość diestrów to 0,05 mg–2,7 mg/g (20,5–27,5%), wolnej astaksantyny jest tylko 0,2–0,3 mg/g (0,5–0,7%).

Czerwone algi mają grubą otoczkę, która musi być usunięta przed ekstrakcją astaksantyny. Algi są więc traktowane kwasem solnym i ogrzewane przez 5–10 min. Wydajność procesu uwolnienia karotenoidów sięga 96%. Do ekstrakcji używa się 50% etanolu rozpuszczonego w octanie etylu, a wydajność wzrasta po podgrzaniu do 40°C. W wyższej temperaturze następuje degradacja astaksantyny. Do ekstrakcji astaksantyny z *H. pluvialis* można użyć ekstrakcji wspomaganiej ultradźwiękami, prowadząc ją przez 16 min w temperaturze 41°C.

Doskonałym sposobem otrzymywania astaksantyny jest ekstrakcja dwutlenkiem węgla w stanie nadkrytycznym [6]. Algi są suszone próżniowo i zmielone na proszek. Ekstrakcję prowadzi się pod ciśnieniem 200–300 bar w temperaturze 40–60°C, z 10% dodatkiem etanolu. W tych warunkach z materiału odzyskiwano do 92% karotenoidów, z czego 75% stanowiła zestryfikowana astaksantyna.

■ Zastosowania astaksantyny Stres oksydacyjny

Stres oksydacyjny jest definiowany jako brak równowagi pomiędzy oksydantami i antyoksydantami

w sytuacji, gdy przeważają procesy oksydacyjne. Stres oksydacyjny może być przyczyną patologii prowadzącej do rozwoju chorób degeneracyjnych.

Setki badań pokazały, że dietetyczne antyoksydanty, takie jak witamina C, E, polifenole czy karotenoidy, mogą przyczynić się do zmniejszenia ryzyka chorób degeneracyjnych.

W czasach pandemii COVID-19 rola dietetycznych antyoksydantów jest szczególnie istotna. Koronawirus atakuje płuca, powodując niedotlenienie tkanek, silny stan zapalny i jego konsekwencje – stres oksydacyjny. Organizm człowieka potrzebuje wtedy zwiększonej ilości antyoksydantów jako dietetycznego wsparcia terapii. Ze względu na silne właściwości antyoksydacyjne i możliwości przeciwdziałania stresowi oksydacyjnemu zaproponowano astaksantynę [7].

Metaanalizę badań klinicznych z lat 2007–2015, w których stosowano astaksantynę celem przeciwdziałania stresowi oksydacyjnemu, opublikowano w 2020 r. [8]. Uczestnikom tych badań podawano od 2 do 40 mg astaksantyny dziennie w kapsułkach, przez 3 tygodnie do 3 miesięcy. Mierzono różne biochemiczne markery stresu oksydacyjnego w plazmie krwi (aldehid malonowy, izoprostany, LDL, nadtlenki lipidów, poziom dysmutazy ponadtlenkowej SOD, peroksydazy glutationowej GSH i in.). Wyniki sugerują, że astaksantyna jest skuteczna w likwidowaniu stresu oksydacyjnego, o czym świadczą wartości pojemności antyoksydacyjnej plazmy krwi (TAC), ilość utlenionych lipidów i wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych (SOD).

Dobrym biomarkerem okazał się aldehid malonowy (MDA). Nie było wyraźnych efektów po małych dawkach astaksantyny, ale podawanie jej po 20 mg dziennie dawało znaczący wzrost TAC i SOD, zwłaszcza po 3 tygodniach suplementacji.

Działanie neuroprotektoryjne

Neuroprotektoryjne działanie astaksantyny jest związane z jej właściwościami antyoksydacyjnymi i ochroną mitochondriów. Jest ona kandydatka na naturalną „żywność dla mózgu” [9].

Astaksantyna korzystnie wpływa na układ nerwowy, bowiem przekracza barierę krew-mózg, co pozwala chronić tkanki mózgowie przed stresem oksydacyjnym. Wspomaga pracę mózgu i zwalcza zmęczenie, łagodzi skutki stresu, poprawia pamięć.

Pokazano, że podawanie astaksantyny wpływa na poprawę pamięci epizodycznej u osób w średnim wieku [10].

Astaksantyna wpływa na zwiększenie zdolności poznawczych [11] oraz na zapamiętywanie, rozumienie, orientację przestrzenną, zdolność przetwarzania informacji.

Uszkodzenie mózgu w wyniku wypadku to główna przyczyna niepełnosprawności młodych ludzi (żołnierzy, sportowców). Astaksantyna poprawia funkcje kognitywne po urazach głowy. Podawanie astaksantyny przed uszkodzeniem mózgu powoduje znacznie szybszy powrót do zdrowia, co sprawdzono na myszach [12].

Astaksantyna w sporcie

Powiązano jej obecność w organizmie ze zdolnością do długiego wysiłku fizycznego. Astaksantyna ogranicza zjawisko stresu oksydacyjnego w mięśniach, a dodatkowo działa przeciwzapalnie. Może usprawniać układ ruchu przez zmniejszenie bólu oraz stanów zapalnych w stawach, przyspieszać regenerację po urazach, zwiększać wydolność i wytrzymałość podczas wysiłku.

Przegląd badań na temat możliwości zastosowania astaksantyny z *H. Pluvialis* jako suplementu diety dla ćwiczących osób opublikowano w 2018 r. [13].

Astaksantynę można wykorzystać do wspomaganie leczenia sarkopenii, czyli zaniku mięśni. Wpływa ona na pracę mięśni szkieletowych i zapobiega ich atrofii, głównie przez redukcję stresu oksydacyjnego [14].

Astaksantyna w okulistyce

Światło dociera do każdej warstwy tkanek oka, powodując powstawanie kaskady wolnych rodników (ROS), a w konsekwencji rozwój patologii: stany zapalne, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, powstawanie katarakty i retinopatii.

Astaksantyna z jej silnym działaniem antyoksydacyjnym, wymiatającym rodniki, może hamować rozwój tych zmian, a także wspierać leczenie chorób oczu [15].

Astenopia, nazywana „zmęczeniem oczu”, powoduje uczucie dyskomfortu, łzawienie oczu, mętne widzenie, wzrost wrażliwości na światło. Astaksantyna łagodzi te dolegliwości, częste u osób pracujących przy komputerze [16].

U osób 40+, którym podawano 4 lub 12 mg przez 28 dni, nastąpiła wyraźna poprawa ostrości widzenia i skrócił się czas akomodacji [17].

U starszych osób korzystnie działał wieloskładnikowy suplement diety, zawierający astaksantynę, luteinę, glukozyd cyjanidyny i kwas dokozaheksaenowy (DHA) [18].

Astaksantyna a COVID-19

W czasach COVID-19 doceniono silne antyoksydacyjne i przeciwzapalne działanie astaksantyny, która może być wsparciem w leczeniu pacjentów z COVID-19 oraz w rekonwalescencji ozdrowieńców.

Infekcja SARS-CoV-2 powoduje rozwój stanu zapalnego w płucach, uszkodzenia tkanki płucnej i ostrą niewydolność oddechową. Astaksantyna może hamować rozwój patologicznych zmian w płucach, a zwłaszcza hamować „burzę cytokinową”, czyli niekontrolowaną produkcję cytokin, odpowiedzialną za uszkodzenia tkanki płuc. Do opanowania tej silnej reakcji immunologicznej organizmu nie wystarczą tylko leki przeciwwirusowe, potrzebne są też leki przeciwzapalne i immunomodulujące. Sugerowano użycie inhibitorów JAK, IL-6, TNF- α , kolchicyny i in. Zaproponowano użycie astaksantyny ze względu na jej właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne, immunomodulujące.

Badania przedkliniczne sugerują też, że astaksantyna wykazuje aktywność wobec PPARs (receptory aktywowane przez proliferatory peroksyzomów). Agoniści PPARy są regulatorami aktywności fibroblastów i miofibroblastów, co może hamować rozwój zwłóknienia tkanki płucnej i poprawić funkcjonowanie płuc u zdrowieją-

cych pacjentów.

Jest coraz więcej dowodów, że astaksantyna działa protekcyjnie przez regulowanie ekspresji czynników prozapalnych IL-1 β , IL-6, IL-8 i TNF- α . Wpływa na mechanizmy sygnałowe, takie jak NF- κ B, NLRP3 i JAK/STAT. To uzasadnia potencjalne zastosowanie astaksantyny jako środka przeciwko burzy cytokinowej, zmniejszającego ryzyko ciężkiego przebiegu infekcji COVID-19 [19].

Nie ma bezpośrednich dowodów na to, że astaksantyna może być stosowana jako lek na COVID-19, jednak wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* sugerują jej wykorzystanie zwłaszcza w zmniejszaniu ryzyka burzy cytokinowej. Korzystne działania lecznicze wymagają oceny oraz dalszych badań klinicznych.

■ Bezpieczeństwo stosowania; porcje w diecie i suplementach

Dawki astaksantyny stosowane w badaniach klinicznych były w zakresie od 1 mg do 40 mg dziennie, ale najczęściej 6–12 mg. W badaniach farmakokinetyki podawano po 100 mg.

Suplementacja diety astaksantyną z mikroalg *H. pluvialis* została zaakceptowana w Europie, Japonii i w USA.

Europejska Agencja Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) wydała opinię o bezpieczeństwie stosowania astaksantyny jako nowej żywności i składnika suplementów diety, biorąc pod uwagę jej spożycie ze wszystkich źródeł dietetycznych:

- W opinii z 2014 r. uznano, że akceptowane dzienne spożycie (ADI) astaksantyny otrzymywanej z mikroalg *Haematococcus pluvialis* może sięgać 0,034 mg/kg masy ciała.
- W 2019 r. Panel EFSA podwyższył ADI do 0,2 mg/kg [20]. Amerykańska FDA (Food and Drug Administration) zaakceptowała astaksantynę z *H. pluvialis* do konsumpcji w dawkach do 12 mg dziennie oraz do 24 mg dziennie, ale krócej niż 30 dni. Ekstrakt z *H. pluvialis* produkowany z użyciem nadkrytycznego CO₂ otrzymał status nowej żywności (*novel food*) i uznano go za bezpieczny (status „GRAS”) [21].

Dietetycznym źródłem astaksantyny mogą być morskie ryby. Zawartość astaksantyny w mięsie łososia wynosi od 3 do 37 mg/kg; a więc porcja 200 g może dostarczyć od 1 do 7 mg. Dzięki morskim łososiom mają wyłącznie astaksantynę 3S, 3'S [22], ale w mięsie tego z akwakultury dominuje astaksantyna 3R, 3'S. W Polsce łososie jemy okazjonalnie, nie jest to regularne źródło astaksantyny w diecie. Warto więc wspomnieć się suplementacją tego karotenoidu.

Astaksantyna nie rozpuszcza się w wodzie i jako suplement diety powinna być spożywana z daniami zawierającymi tłuszcze, najlepiej razem z posiłkiem lub tuż przed nim [23].

■ Podsumowanie

Na podstawie szeregu badań można stwierdzić, iż właściwości astaksantyny związane są z takimi obszarami jej działania jak: antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, a także immunomodulacyjne. Ta mnogość właściwości astaksantyny ściśle wiąże się z jej strukturą chemiczną. Właściwości astaksantyny sugerują szersze jej wykorzystanie do suplementacji diety, zwłaszcza ozdrowieńców po COVID-19. Niemniej jednak astaksantyna wykazuje zmienną stabilność, charakter hydrofobowy oraz zróżnicowaną biodostępność, co jest pewnym ograniczeniem jej w stosowaniu i stanowi wyzwanie dla naukowców. © ®

Autorka korespondująca:
dr hab. Katarzyna Paradowska
katarzyna.paradowska@wum.edu.pl
Nadesłano: 03-01-2021

Piśmiennictwo:

1. Kidd P. Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential. *Altern. Med. Rev.* 2011;16:355–364.
2. Fakhri S., Abbaszadeh F., Dargahi L., Jorjani M. Astaxanthin: A mechanistic review on its biological activities and health benefits. *Pharmacol. Res.* 2018;136:1–20.
3. Goto S., Kogure K., Abe K., Kimata Y., Kitahama K., Yamashita E., Terada H. Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid Astaxanthin. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2001;1512:251–258.
4. Stachowiak B., Szulc P. Astaxanthin for the Food Industry. *Molecules.* 2021;26: 2666–2684.
5. Collins A.M., Jenes H.D.T., Han D. i wsp. Carotenoid distribution in living cells of *Haematococcus pluvialis* (Chlorophyceae). *PLoS One.* 2011;6(9):e24302.
6. Nobre B., Marcelo F., Passos R. et al. Supercritical carbon dioxide extraction of astaxanthin and other carotenoids from the microalga *Haematococcus pluvialis*. *Eur Food Res Technol.* 2006;223:787–790.
7. Pashkow F.J., Watumull D.G., Campbell C.L. Astaxanthin: a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2008;101:58–68.

8. Wu D., Xu H., Chen J., Zhang L. Effects of Astaxanthin Supplementation on Oxidative Stress Int J Vitam Nutr Res. 2020;90:179-194.
9. Liu X., Osawa T. Astaxanthin protects neuronal cells against oxidative damage and is a potent candidate for brain food. Forum Nutr. 2009;61:129-135.
10. Katagiri M., Satoh A., Tsuji S., Shirasawa T. Effects of astaxanthin-rich Haematococcus pluvialis extract on cognitive function: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Biochem Nutr. 2012;51:102-107.
11. Nouchi R., Suiko T., Kimura E., Takenaka H., Murakoshi M., Uchiyama A., Aono M., Kawashima R. Effects of Lutein and Astaxanthin Intake on the Improvement of Cognitive Functions among Healthy Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2020;27:617-641.
12. Fleischmann C., Shohami E., Trembovler V., Heled Y., Horowitz M. Cognitive Effects of Astaxanthin Pretreatment on Recovery from Traumatic Brain Injury. Front Neurol. 2020;15:999-1013.
13. Brown D.R., Gough L.A., Deb S.K., Sparks S.A., McNaughton L.R. Astaxanthin in Exercise Metabolism, Performance and Recovery: A Review. Front Nutr. 2018;18:76-85.
14. Wong S.K., Ima-Nirwana S., Chin K.Y. Effects of astaxanthin on the protection of muscle health (Review). Exp Ther Med. 2020;20:2941-2952.
15. Giannaccare G., Pellegrini M., Senni C., Bernabei F., Scoria V., Cicero A.F.G., Clinical Applications of Astaxanthin in the Treatment of Ocular Diseases: Emerging Insights. Mar Drugs. 2020;18:239-252.
16. Nagaki Y., Hayasaka S., Yamada T., Hayasaka Y., Sanada M., Uonomi T. Effects of astaxanthin on accommodation, critical flicker fusion, and pattern visual evoked potential in visual display terminal workers. J. Tradit. Med. 2002;19:170-173.
17. Kajita M., Tsukahara H., Kato M. The effects of a dietary supplement containing astaxanthin on the accommodation function of the eye in middle-aged and older people. Med. Consult. New Remedies 2009;46:89-93.
18. Kono K., Shimizu Y., Takahashi S., Matsuoka S., Yui K. Effect of Multiple Dietary Supplement Containing Lutein, Astaxanthin, Cyanidin-3-Glucoside, and DHA on Accommodative Ability. Curr. Med. Chem. 2014;14:114-125.
19. Talukdar J., Bhadra B., Dattaroy T., Nagle V., Dasgupta S. Potential of natural astaxanthin in alleviating the risk of cytokine storm in COVID-19. Biomed Pharmacother. 2020;132:110886-110902.
20. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods, and Food Allergens "Safety of astaxanthin for its use as a novel food in food supplements". NDA EFSA Journal. 2020;18:e05993.
21. Shah M.M., Liang Y., Cheng J.J., Daroch M. Astaxanthin-Producing Green Microalga Haematococcus pluvialis: From Single Cell to High Value Commercial Products. Front Plant Sci. 2016;7:531-559.
22. Spiller G.A., Dewell A. Safety of an astaxanthin-rich Haematococcus pluvialis algal extract: A randomized clinical trial. J. Med. Food. 2003;6:51-56.
23. Mercke Odeberg J., Lignell A., Pettersson A., Höglund P. Oral bioavailability of the antioxidant astaxanthin in humans is enhanced by incorporation of lipid-based formulations. Eur. J. Pharm. Sci. 2003;19:299-304.