

UDK 616-008.9:[577.344:546.21

DOI 10.7251/AKPR1801055B

ASTAKSANTIN – BIOLOŠKA AKTIVNOST I PRIMENA U PROMOCIJI ZDRAVLJA I PREVENCIJI BOLESTI

Ivana Baralić¹

Apstrakt

Oksidativni stres je stanje u kome je delikatna ravnoteža između produkcije slobodnih radikala i njihovog uklanjanja putem antioksidativnih zaštitinih mehanizama pomerena u smeru stvaranja slobodnih radikala i nastanku oksidativnog stresa. Smatra se da oksidativni stres ima ulogu u nastanku i razvoju velikog broja akutnih i hroničnih bolesti. Astaksantin je potentni liposolubilni keto-karotenoid, sa neverovantim potencijalom u zaštiti zdravlja ljudi. Astaksantin može imati protektivnu ulogu u borbi protiv velikog broja različitih bolesti, pri čemu ima izvanredan sigurnosti profil i toleranciju. Različiti mehanizmi biološke aktivnosti su predloženi za delovanje astaksantina na osnovu rezultata in vitro i in vivo modela. Fokus ovog preglednog rada su biološki efekti, povoljan uticaj astaksantina na zdravlje ljudi, kao i terapijski potencijal.

Ključne reči: astaksantin, promocija zdravlja, prevencija bolesti, oksidativni stre, dijetetski suplement

¹ Ivana Baralić, dr, KBC Zvezdara, Republika Srbija, e-mail: ivanabaralic111@gmail.com

ASTAXANTHIN – BIOLOGICAL ACTIVITY AND USE IN HEALTH PROMOTION AND DISEASE PREVENTION

Ivana Baralić¹

Abstract

Oxidative stress is a condition in which the delicate balance between the production of free radicals and their removal through antioxidative protective mechanisms is shifted in the direction of free radical formation and consequent oxidative stress. Oxidative stress is established processes contributing to onset and development of various acute and chronic diseases. Astaxanthin is a potent lipid-soluble keto-carotenoid with auspicious potential in human health protection. It protects organisms against a wide range of diseases with excellent safety and tolerability. Various imperative biological activities in vitro and in vivo models have been suggested for astaxanthin. This review article is focused on the therapeutic potentials, biological activities and beneficial health effects of astaxanthin.

Key words: astaxanthin, health promotion, disease prevention, oxidative stress, dietary supplement

¹ Ivana Baralić, PhD, KBC Zvezdara, Serbia, e-mail: ivanabaralic111@gmail.com

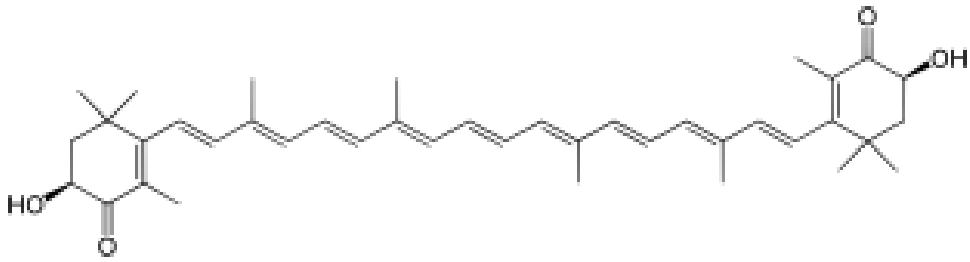
Uvod

Astaksantin (Asx) je liposolubilna supstanca koja pripada grupi ksantofila, oksidovanih derivata karotenoida. Široko je rasprostranjen u prirodi: u mikroorganizmima (bakterije, alge, kvasac), rakovima (škampi, jastog), ribama (losos, pastrmka) i nekim pticama (flamingo, prepelica). Asx ima važne biološke funkcije u organizmu ovih životinja: zaštita esencijalnih polinezasićenih masnih kiselina od oksidacije, zaštita od UV zračenja, uloga u imunom odgovoru i reprodukciji (Guerin et al., 2003). Zbog izvanredne antioksidativne aktivnosti, smatra se da Asx može imati značajnu ulogu u ishrani ljudi u cilju očuvanja zdravlja i prevenciji hroničnih bolesti (Yuan et al., 2011). Zato je sproveden veliki broj studija koje su ispitivale potencijalne pozitivne efekte na zdravlje ljudi. Urađene su neophodne studije za ispitivanje potencijalnih toksičnih efekata Asx na životinje i ljude. Cilj brojnih studija bio i ispitivanje metoda za identifikaciju, efikasnije načine proizvodnje i iskorišćenja prirodnih izvora Asx (Higuera-Ciapara et al., 2006).

Hemijska struktura astaksantina

Karotenoidi su grupa jedinjenja koja se sastoji od oko 600 pigmenata koja se sintetiše *de novo* u višim biljkama, algama, bakterijama i gljivama. Većina karotenoida su ugljovodnici koji sadrže dva terminalna prstena spojena preko lanca konjugovanih dvostrukih veza, odnosno polienskog niza. Dve grupe jedinjenja su izdvojene kao najvažnije: karoteni, koji se sastoje samo iz ugljenika i vodonika i ksantofili, koji su oksidovani derivati karotena. Kiseonik je prisutan u obliku hidroksilne grupe kao što je kod zeaksantina ili kao keto grupe kod kantaksantina ili u kombinaciji obe kod astaksantina (Higuera-Ciapara et al., 2006). Asx ima dve karbonilne grupe, dve hidroksilne grupe i 11 konjugovanih dvostrukih veza. Prisustvo hidroksilne i karbonilne grupe na svakom jononskom prstenu objašnjava jedinstvene karakteristike astaksantina, mogućnost esterifikacije i polarniju strukturu u odnosu na druge karotenoide (Hussein et al., 2006). Hemijska struktura astaksantina prikazana na Slici 1.

Svaka dvostruka veza u polienskom nizu može biti u dve konfiguracije - cis i trans. Cis izomeri astaksantina su termodinamički manje stabilni od trans izomera. Utvrđeno je da mikroalga *H. pluvialis* sadrži 36,7 mg/g trans-astaksantina (73,1 %) i 13,5 mg/g cis-astaksantina (26,9 %) (Yuan et al., 2011). S obzirom da svaki molekul ima 2 hiralna centra (C-3 i C-3'), astaksantin ima tri konfiguraciona izomera – dva enantiomera (3R,3'R i 3S,3'S) i mezo formu (3R,3'S). Od svih izomera, 3S,3'S je najrasprostranjeniji oblik u prirodi (Higuera-Ciapara et al., 2006). U slobodnom obliku Asx je jako nestabilan i podložan oksidaciji, pa se u prirodi uglavnom nalazi u obliku mono i diestara sa različitim masnim kiselinama (Hussein G, 2006). Masne kiseline koje grade Asx estere su oleinska, palmitinska i linolenska kiselina, a oleinska kiselina čini 51% masnih kiselina Asx estara (Yuan et al., 2011). Takođe se može naći i u hemijskom kompleksu sa proteinima ili lipoproteinima (mišići lososa, egzoskelet jastoga) (Hussein et al., 2006).



Slika 1. Hemijska struktura astaksantina

Bioraspoloživost i metabolizam astaksantina

Karotenoidi su vrlo lipofilne supstance i imaju nisku oralnu bioraspoloživost. Polarni karotenoidi, kao što je Asx, imaju veću bioraspoloživost od apolarnih vrsta, na primer β karotena i likopena (Yuan et al., 2011). Inkorporiranje Asx u formulacije na bazi ulja povećavaju bioraspoloživost kod ljudi (Odeberg et al., 2003). Neke predkliničke studije su pokazale povećanu rastvorljivost upotrebom emulgatora kao što su polioksietilen sorbitan monopalmitat i monooleat, kao i sulfobutil etar β -ciklodekstrin (Hussein et al., 2006).

Mnogi ksantofili, uključujući i Asx su uglavnom prisutni u obliku mono i di estara i moraju biti hidrolizovani pre apsorpcije. Apsorpcija iz intestinalnog trakta je uglavnom pasivni proces koji ne uključuje specijalne transportere. Rastvaranje u matriksu i inkorporiranje u mešovite micelle su dva važna koraka koja predhode apsorpciji. U enterocitima ksantofili se inkorporiraju u hilomikrone i prelaze u limfni sistem pre ulaska u sistemsku cirkulaciju, a zatim se transportuju do jetre. Ksantofili koji nisu inkorporirani u hilomikrone verovatno se vraćaju u lumen (Zaripheh et al., 2002). Dok se nepolarni karotenoidi, kao što su β -karoten i likopen uglavnom transportuju preko VLDL i LDL čestica, polarniji karotenoidi kao što su Asx nalaze u plazmi u sastavu LDL i HDL čestica (Guerin et al., 2003). Maksimalna koncentracija u krvi se dostiže za ~8h i ne zavisi od tehnološke formulacije preparata (Odeberg et al., 2003). Pokazano je da se Asx akumulira u mišićima, jetri i bubrezima (Aoi et al., 2003). Postoji vrlo malo podataka o metabolizmu Asx. Studije izvođene na hepatocitima pacova pokazale su konverziju Asx do dva metabolita: 3-hidroksi-4-okso- β -jonon i njegovog redukovanog oblika 3-hidroksi-4-okso-7,8-dihidro- β -jonon (Wolz et al., 1999). Druga studija je utvrdila da postoje 4 metabolita, pomenuti jononi i odgovarajući jonoli (Kistler et al., 2002). Farmakokinetika Asx se može opisati kao model od jednog prostora. Eliminacije je linearna sa poluživotom $15,9 \pm 5,3$ h (Odeberg et al., 2003).

Izvori astaksantina

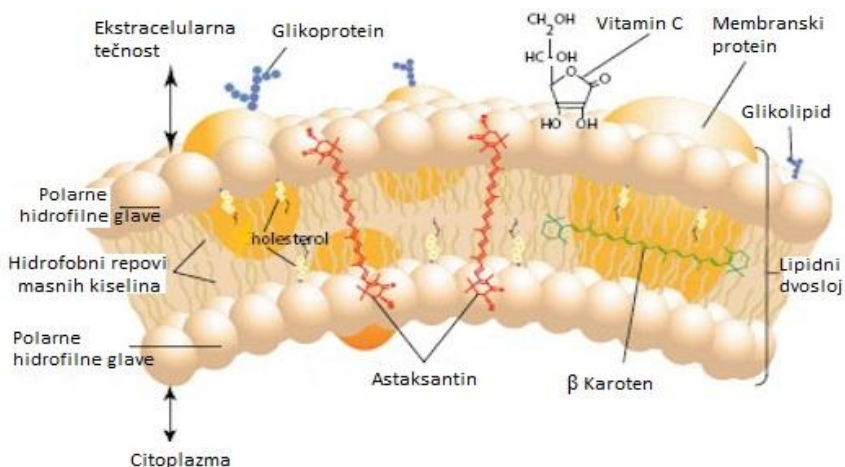
Postoje dva prirodna izvora koja mogu da zadovolje ekonomske kriterijume proizvodnje: zelena alga *Haematococcus pluvialis* i crveni kvasac *Phaffia rhodozyma*. Proizvodni proces se sastoji od uzgoja algi u velikim sudovima pod kontrolisanim uslovima, nakon čega se cepaju ćelijski zidovi da bi se povećala bioiskoristljivost karotenoida. Dobijena biomasa se suši da bi se dobio fini prašak crvenkaste boje. Trenutno se na tržištu nalazi nekoliko proizvoda na bazi Asx koji su dobijeni iz ove mikroalge. Oni sadrže 1,5 % - 2 % Asx i koriste se kao pigmenti i nutrijenti. Postoji i sintetski oblik koji je identične hemijske

strukture kao prirodni i sastoji se od mešavine izomera u odnosu 1:2:1 (Higuera-Ciapara et al., 2006).

Astaksantin kao antioksidans

Slobodni radikali su molekuli ili delovi molekula koje imaju jedan ili više nesparenih elektrona u poslednjoj orbitali, što ih čini izuzetno nestabilnim (Finaud et al., 2006). Određena stanja ubrzavaju, odnosno uslovljavaju hroničnu produkciju slobodnih radikala, što može dovesti do preopterećenja kapaciteta antioksidativnih mehanizama zaštite, stalnog poremećaja redoks ravnoteže i promena u redoks senzitivnim signalnim putevima. Oksidativni stres je stanje u kome je delikatna ravnoteža između produkcije proksidansaslobodnih radikala i njihovog uklanjanja putem antioksidativnih zaštitinih mehanizama pomerena u smeru stvaranja slobodnih radikala (Fisher-Welman et al., 2009). Ovaj poremećaj uslovljava oksidativna oštećenja nukleinskih kiselina, lipida i proteina, a preko promena u ekspresiji gena, može dovesti do apoptoze zdravih ćelija i sistemske inflamacije (Droge et al., 2002). Umerene, kao i izrazite promene u redoks potencijalu, kao posledica hroničnog oksidativnog stresa najverovatnije imaju ulogu u nastanku i razvoju velikog broja akutnih i hroničnih bolesti.

Karotenoidi brzo reaguju sa slobodnim radikalima, a njihova reaktivnost zavisi od dužine polienskog niza i terminalnih prstenova. Karotenoidi vezuju ekscitiranu energiju singletnog kiseonika na polienski niz, što dovodi do degradacije molekule karotenoida, ali štiti ostale molekule od oksidativnog oštećenja (Higuera-Ciapara et al., 2006). Različito antioksidativno i prooksidativno ponašanje karotenoida zavisi od specifičnih grupa, zatim broja i rasporeda metil grupa na terminalnim prstenovima. Prisustvo hidroksilne i keto grupe na svakom jononskom prstenu je razlog visoke antioksidativne aktivnosti i hidrofилnih karakteristika Asx (Guerin et al., 2003).



Slika 1. Transmembranska orijentacija astaksantina u ćeliji (preuzeto i modifikovano iz Pashkow FJ./ *The American Journal of Cardiology* 2008)

Asx se pozicionira duž ćelijske membrane i neutrališe slobodne radikale sa unutrašnje i spoljašnje strane membrane, ali i unutar fosfolipidnog dvosloja (Slika 1). Pokazano je da Asx ima oko 10 puta veću antioksidativnu aktivnost od ostalih karotenoida i oko 100 puta veću od α -tokoferoala. Prisustvo hidroksilne i keto grupe na svakom jononskom prstenu je

razlog visoke antioksidativne aktivnosti i hidrofилnih karakteristika Asx (Guerin et al., 2003). Asx štiti biomolekule od oksidativnog oštećenja putem nekoliko mehanizama: neutrališe singletni kiseonik, hvata slobodne radikale, čuva strukturu membrane tako što inhibira lipidnu peroksidaciju, unapređuje funkciju imunskog sistema, utiče na regulaciju ekspresije gena (Rao et al., 2013).

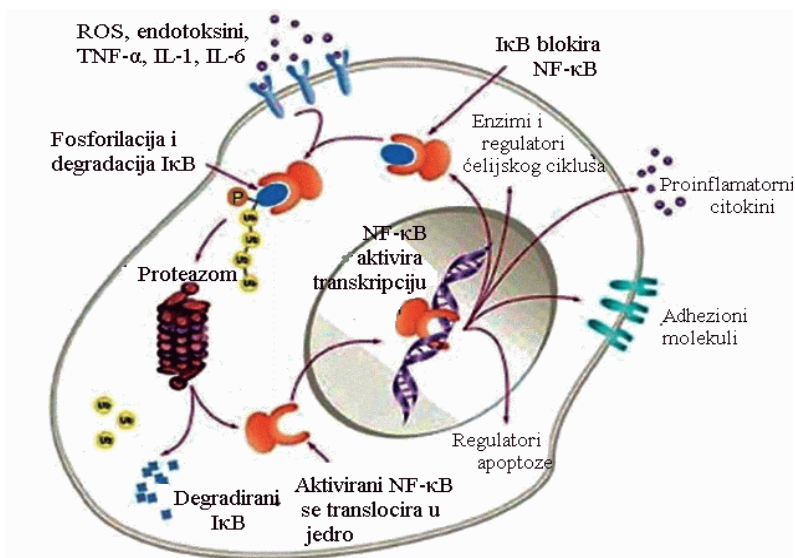
Naguib i sar. su merili antioksidativnu aktivnost različitih karotenoida fluorimetrijskom metodom. Pokazano je Asx ima veću antioksidativnu aktivnost od luteina, likopena, α - i β -karotena i α - tokoferola (Naguib et al., 2000). Ispitivanje sposobnosti hvatanja-neutralizacije singletnog kiseonika različitih antioksidanasa pomoću hemiluminescencije (uz endoperoksid 1,4 dimetilnaftalena kao generatora singletnog kiseonika) pokazalo je da α -tokoferol i α -liponska kiselina imaju značajnu antioksidativnu aktivnost, dok je aktivnost askorbinske kiseline, koenzima Q10 i polifenola bila zanemarljiva. Karotenoidi su imali veću sposobnost neutralizacije slobodnih radikala u odnosu na ostale antioksidanse, a Asx je pokazivao najveću aktivnost od svih karotenoida (Nishida et al., 2007). Pored toga, pokazano je da unos Asx povećava aktivnost antioksidativnih enzima kao što su superoksid dismutaza, katalaza i peroksidaza u jetri i plazmi pacova (Heidari Khoei et al., 2018).

Anti-inflamatone osobine astaksantina

In vitro i *ex vivo* studije su pokazale da Asx može sprečiti inflamatorne procese blokadom ekspresije pro-inflamatornih gena i to preko supresije aktivacije nuklearnog faktora κ B (Nf- κ B) (Lee et al., 2003, Bhuvaneswari et al., 2014). Naime, Nf- κ B je lokalizovan u citoplazmi vezan za inhibitorni protein I κ B, što ga čini neaktivnim. Veliki broj ekstracelularnih imunih stimulanasa indukuje aktivaciju I κ B kinaze (IKK), koja ovaj inhibitorni protein fosforiliše i oslobađa Nf- κ B iz neaktivnog kompleksa. Aktivirani NF- κ B ulazi u jedro, gde započinje transkripciju gena koji su važni za imunitet, inflamaciju, ćelijski rast, diferencijaciju, proliferaciju i apoptozu (Vaughan et al., 2011). Postoji veliki broj različitih puteva koji dovode do aktivacije i translokacije NF- κ B. ROS interaguju sa NF- κ B signalnim putem na više načina. Transkripcija NF- κ B-zavisnih gena utiče na nivo ROS u ćeliji, a takođe i aktivnost NF- κ B je regulisana ćelijskim redoks balansom.

Direktna oksidacija NF- κ B preko ROS inhibira njegovu sposobnost vezivanja za DNK. Modifikacija I κ B proteina ili IKK pod uticajem ROS, može dovesti do inhibicije aktivacije NF- κ B. Sa druge strane, ROS mogu preko različitih puteva i stimulisati aktivaciju NF- κ B. ROS mogu usloviti aktivaciju NF- κ B, koji će dovesti do transkripcije ciljnih gena i sinteze proteina koji mogu smanjiti produkciju ROS, sprečiti dalja oksidativnog oštećenja i omogućiti preživljavanje ćelije, kao što su superoksid dismutaza, glutation peroksidaza, glutation S transferaza, feritin. Ipak, ako u oštećenja prevelika, može doći i do stimulacije ekspresije gena koji su odgovorni za apoptozu ćelije. S obzirom da je NF- κ B važan za process inflamacije, njegova aktivacija može dovesti do produkcije enzima koji stimulišu formiranje ROS (iNOS, COX2), odnosno proinflamatornih citokina koji dovode do inflamacije i daljeg povećanja produkcije ROS (Morgan et al., 2011).

Kakav će uticaj ROS imati na aktivnost NF- κ B zavisi od puta aktivacije, ali od vrste ćelije. Iako se mnogo zna o načinima na koji ROS utiču na ovaj signalni put, ipak postoji još mnogo pitanja koja nemaju odgovor.



Slika 2. Aktivacija NF-κB i regulacija transkripcije ciljnih gena (preuzeto i modifikovano iz Montagut C. i sar./ *Drugs Today* 2005)

Pokazano je da tretiranje ćelija Asx smanjuje sekreciju proinflammatoryh citokina IL-1β, IL-6 and TNF-α, koja je indikovana primenom H₂O₂. Smatra se da je ovaj efekat Asx posledica smanjene nuklearne ekspresije NF-κB. Naime, nuklearna translokacija fosforilisane subjedinice NF-κB p65, indukovana tretiranjem ćelija sa H₂O₂, blokirana je primenom Asx (Speranza et al., 2012). Asx inhibira lipopolisaharid stimulisanu sintezu IL-6 proteina i mRNA u mikroglialnim ćelijama. Pored toga, povećan nivo fosforilisanih IKKα, IκBα i subjedinice p65 su suprimirani pod uticajem Asx. Nuklearna translokacija p65 subjedinice je takođe inhibirana primenom Asx. (Kim et al., 2010). Asx može značajno da smanji produkciju proinflammatoryh citokina TNF-α (eng. tumor necrosis factor-α) i IL-6 u stimulisanim neutrofilima. Rezultat je da Asx popravlja fagocitnu i mikrobicidnu funkciju neutrofila, tako što smanjuje produkciju superoksidnog anjona i vodonik peroksida (Macedo et al., 2010). Primena Asx, zahvaljujući anti-inflamatornom delovanju, može imati povoljan efekat kod hroničnih inflamatornih bolesti kao što su reumatoidni artritis, inflamatorna bolest creva, ateroskleroza (Yuan et al., 2011).

Primena astaksantina u promociji zdravlja i prevenciji bolesti

Astaksantin i kardiovaskularne bolesti

Mnoge studije su pokazale da je visok nivo LDL u korelaciji sa prevalencom kardiovaskularnih bolesti kao što je angina pektoris, infarkt miokarda, tromboza. Rizik od razvoja ateroskleroze kod ljudi korelira sa nivoom LDL holesterola. Inhibicija oksidacije LDL je predloženi mehanizam preko koga antioksidansi mogu sprečiti razvoj ateroskleroze. Rezultati *in vivo* i *ex vivo* studija Iwamota i sar. (2000) pokazuju da Asx značajno smanjuje oksidaciju LDL-a, a samim tim i aterosklerozu krvnih sudova. Suplementacija Asx dva puta po 4 mg dnevno u periodu od tri meseca je smanjila *in vivo* oksidaciju masnih kiselina (Karppi et al., 2007). Pokazano je da suplementacije Asx u periodu od 12 nedelje sigurna i efikasna u prevenciji poremećaja lipidnog statusa i oksidativnog stresa kod zdravih ispitanika sa prekomernom telesnom težinom (Choi et al.,

2011). Kombinacija ulja lanenog semena i Asx povećava kapacitet antioksidativne zaštite, smanjuje lipidnu peroksidaciju kod miševa na dijeti sa visokim sadržajem masti. Pored toga pokazano je smanjenje nivoa triglicerida, ukupnog i LDL holesterola, kao i parametara inflamacije, što čini ovu kombinaciju značajnom u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (Xu et al., 2014). Značajan kardioprotektivni efekat primene Asx zabeležen je u većem broju eksperimentalnih modela (na pacovima, zečevima i psima) ishemijsko-reperfuzijskog oštećenja (Lauver et al., 2005; Gross et al., 2004; Gross et al., 2005). Hussein G i Goto H (2006) su pokazali da primena Asx kod miševa sa hipertenzijom u periodu od 7 nedelja smanjuje krvni pritisak, zatim smanjuje broj elastičnih vlakana u aorti i smanjuje odnos zid/lumen u koronarnim arterijama i arteriolama. Primena Asx u dozi od 6 mg u periodu od 10 dana značajno poboljšava reološke karakteristike krvi kod 20 odraslih muškaraca, pri čemu nisu uočeni nikakvi neželjeni efekti (Miyawaki et al., 2008). Asx može biti koristan suplement i u prevenciji i u terapiji srčane disfunkcije i fibroze miokarda (Zhang et al., 2017).

Astaksantin i tumori

Karotenoidi su postali predmet interesovanja, kada je utvrđeno da postoji veza između niskog nivoa ovih supstanci u organizmu i prevalence tumora. Chew and Park su ukazali da iako Asx, kantaksantin, β -karoten pokazuju inhibitorni efekat na rast tumora, najveću antitumorsku aktivnost ima Asx, pri čemu je inhibicija tumorskog rasta zavisna od doze (Chew, Park, 1999). Inhibitorni efekat na rast Asx je uočen u nekoliko kultura tumorskih ćelija - kolona, oralnog fibrosarkoma, dojke, prostate i embrionskih fibroblasta. Istraživanja na laboratorijskim životinjama su pokazala da primena Asx smanjuje kancerogenezu u bešici kod miševa, kolona, usta i jezika kod pacova. Smatra se da Asx ima ovakav efekat zbog supresije ćelijske proliferacije. Kod miševa, koji su inokulisani ćelijama fibrosarkoma, predhodna primena Asx suprimirala je rast tumora i stimulisala imuni odgovor protiv antigena koje tumor ekspirira (Higuera-Ciapara et al., 2006). Asx inhibira proliferaciju u tumorskih ćelija želuca. Smatra se da je to uslovljeno povećanjem ekspresije p27, koji je odgovoran za kontrolu ćelijskog ciklusa (Kim et al., 2016). Tripathi DN i sar. (2009) su utvrdili da Asx može da smanji oksidativni stres, oštećenje DNK i ćelijsku smrt, kao i indukciju rane hepatokarcinogeneze kod miševa, indukovanu ciklofosamidom. Asx može da modifikuje neke od ključnih apoptotskih proteina i na taj način da spreči bolesti (Zhang, Wang, 2015).

Astaksantin i neurodegenerativne bolesti

Postoje dokazi da je oksidativni stres uzrok ili barem jedan od ključnih faktora u patogenezi neurodegenerativnih bolesti (Alchajmerove, Hantingtonove, Parkinsonove, amiotrofične lateralne skleroze). Tso i Lam (1996) su detektovali Asx u mozgu pacova koji su hranjeni sa prirodnim Asx, ukazujući da Asx može proći hemoencefalnu barijeru. Pored toga, pokazan je i neuroprotektivan efekat Asx, što ukazuje da Asx može biti efikasan nutrijent koji štiti nervi sistem od oksidativnog stresa, apoptoze neurona, pa čak i od starenje nervnog sistema. Tretiranje dopaminergičke ćelijske linije SH-SY5Y sa Asx u koncentraciji od 100nM, je smanjilo DHA-OOH- i 6-OHDA-indukovanu apoptozu, poremećaj funkcije mitohondrija i smanjilo intracelularno generisanje ROS (Liu et al., 2009). Studija na P12 ćelijama, diferentovanim pod uticajem nervnog faktora rasta, je pokazala da primena Asx ima značajan antioksidativni i antiinflamatorni efekat. Izloženost P12 ćelija prooksidativnim faktorima značajno povećava nivo MDA i ROS i smanjuje sadržaj GSH i aktivnost enzima GPX i CAT. Predhodno tretiranje ćelija sa Asx je sprečio

negativan efekat prooksidanasa na antioksidativnu zaštitu i smanjilo produkciju slobodnih radikala, ali i nivo proinflamatornih citokina IL-1, IL-6 i TNF- α (Chan et al., 2009).

Astaksantin i oči

Dva vodeća uzroka slepila su adultna makularna degeneracija (AMD) i katarakta. Niz nalaza potvrđuje ulogu oksidativnog stresa u etiopatogenezi ovih bolesti. Normalni metabolički procesi i UV svetlost dovode po generisanja slobodnih radikala koji uzrokuju oksidativna oštećenja fotoreceptora u retini i proteina sočiva. Rezultati epidemioloških studija povezuju visok unos karotenoida, posebno luteina i zeaksantina sa smanjenjem rizika od nastanka ovih bolesti. Zahvaljujući antioksidativnim karakteristikama i sposobnosti da prođe kroz barijere krv-mozak i krv-mrežnjača, astaksantin je idealan suplement u borbi protiv ovih bolesti. *In vitro* studija na epitelnim ćelijama humanog sočiva je pokazala da tretiranje kompleksom ksantofila koji sadrži i Asx značajno smanjuje lipidnu peroksidaciju pod uticajem UVB zraka i da je Asx efikasniji od vitamina E u zaštiti ćelija sočiva od UVB oštećenja (Hussein et al., 2006).

Primena Asx može smanjiti simptome zamora oka, povećati oštrinu vida, a ima i pozitivan uticaj na parametre akomodacije oka, kao što je povećanje amplitude akomodacije i poboljšanje akomodacionog refleksa. (Nagaki et al., 2002; Nakamura et al., 2004; Nitta et al., 2005; Shiratori et al., 2005). Suplementacija sa 6 mg Asx tokom 4 nedelje je značajno poboljšalo cirkulaciju krvi u kapilarima mrežnjače, dok taj efekat nije uočen kod placebo grupe. (Yasunori N, 2005). Asx ima dozno zavisni anti-inflamatorni efekat na indukovanu inflamaciju u uvei, sa značajno smanjenom produkcijom inflamatornih jedinjenja - azot oksida, prostanglandina 2 i TNF- α (Ohgami et al., 2003; Suzuki et al., 2006).

Astaksantin i imunitet

Jyonouchi i sar. su izveli većinu studija koja se odnosi na potencijalnu aktivnost Asx kao modulatora imunog sistema. Asx povećava produkciju T-pomoćnih limfocita i povećava broj sekretornih ćelija u kulturi ćelija slezine (Jyonouchi et al., 1996). Ovi autori su takodje ispitivali efekat Asx na produkciju imunoglobulina *in vitro* u humanim ćelijama krvi i ustanovili povećanje produkcije IgA, IgG, i IgM kao odgovor na T-zavisni stimulus (Jyonouchi et al., 1995). Druge *in vivo* studije na miševima su pokazale imunomodulatorno dejstvo Asx i ostalih karotenoida na humoralni odgovor na T-zavisne antigene, što ukazuju da suplementacija sa karotenoidima može biti korisna za poboljšanje oslabljenog imunog odgovora (Jyonouchi et al., 1994). Park i saradnici (2010) su ispitivali potencijalne imunomodulatorne, antioksidativne i antiinflamatorne osobine Asx u populaciji mladih, zdravih žena i pokazali da suplementacije Asx može smanjiti oštećenje DNK, nivo biomarkera oksidativnog stresa i inflamacije i poboljšati imuni odgovor. Asx je povećao mitogen indukovanu proliferaciju limfocita, citotoksičnu aktivnost NK ćelija, povećao ukupan broj T i B limfocita, ali bez uticaja na populaciju T-pomoćničkih, T citotoksičnih i NK ćelije. Suplementacija mladih fudbalera sa 4 mg Asx u periodu od 3 meseca povećava nivo sekretornog IgA u salivi i smanjuje prooksidativni-antioksidativni balans. Rezultati ove studije upućuju na mogućnost primene Asx kod sportista sa smanjenim mukoznim imunitetom ili u periodima povećanog oksidativnog stresa, u cilju prevencije infekcija gornjih respiratornih puteva (Baralic et al., 2015).

Astaksantin i sport

Intenzivna fizička aktivnost je povezana sa povećanom produkcijom slobodnih radikala i oksidativnim stresom, koji može umanjiti kapacitet endogene antioksidativne zaštite sportista. Suplementacija sa Asx prevenira povećanje nivoa slobodnih radikala uslovljeno intenzivnim treninzima i smanjenje ne-enzimske antioksidativne zaštite kod mladih. Pored toga, primena Asx je značajno smanjila vežbanjem uzrokovano izraženo oštećenje mišića fudbalera (Djordjevic et al., 2012). Primena Asx može smanjiti oštećenje i srčanih mišićnih ćelija, sprečiti oksidativna oštećenja DNK i peroksidaciju lipida nakon produženog vežbanja (Aoi et al., 2003). Ista grupa istraživača je pokazala da Asx favorizuje korišćenje masti u odnosu na glukozu tokom fizičke aktivnosti, i na taj način povećava izdržljivost i efikasnost smanjenja telesne masti sa treniranjem (Aoi et al., 2008). Još jedna studija je pokazala sa Asx može smanjiti korišćenje glukoze na račun masnih kiselina. Sačuvan glikogen je dostupan izvor energije za kasnije stadijume treniranja, pa sporije iskorišćavanje glukogena povećava izdržljivost i odlaže zamor (Ikeuchi et al., 2006). Pored toga Asx može smanjiti DOMS kod utreniranih sportista (Fry et al., 2004). Ipak, primena Asx u toku 3 nedelje nije uticala na nivo CK, LDH i DOMS nakon anaerobnog treninga (Bloomer et al., 2005). Šestomesečna suplementacija sa 4 mg Asx, značajno povećava broj čučnjeva pod kontrolisanim uslovima, ukazujući da je Asx efikasan u povećanju snage i izdržljivosti kod sportista (Malmsten et al., 2008). Kod profesionalnih biciklista pokazano je značajno smanjenje vremena završetka trke na 20 km nakon suplementacije sa 4 mg Asx u periodu od 28 dana u odnosu na placebo grupu. Promene u metabolizmu ugljenih hidrata i masti nisu uočene (Earnest et al., 2011). Primena Asx iz alge *H. Pluvialis* značajno smanjuje nivo laktata kod odraslih muških dobrovoljaca 2 minuta nakon trke na 1200m (Sawaki et al., 2002).

Zaključak

Karotenoidi mogu imati važnu ulogu u očuvanju zdravlja i prevenciji bolesti širokog spektra hroničnih bolesti. Anti-oksidativni i anti-inflamatorni efekti ovih liposolubilnih pigmenta omogućavaju zaštitu ćelija od oksidativnog stresa i inflamacije. Asx je ketokarotenoid sa potencijalnim efektima na različite bolesti, uključujući inflamatorne bolesti, kancer, gojaznost, hipertrigliceridemiju, hiperholesterolemiju, kardiovaskularne bolesti, inflamatorne bolesti creva, neurodegenerativne bolesti, oftamološke bolesti, kožne bolesti i drugih. Nalazi do sada objavljenih studija ukazuju na mogućnost široke primene Asx kako u prevenciji tako i u terapiji brojnih bolesti. Dalja istraživanja će pomoći u identifikaciji nove kliničke važnosti i procenu primene u lečenju različitih poremećaja. Buduća oblast istraživanja bi trebala uključivati in vivo i in vitro studije, kako bi se razumeli i objasnili signalni putevi, a koje će biti praćene dobro kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kako bi se procenila efikasnost Asx kod ljudi u određenim stanjima i bolestima.

Literatura

1. Aoi W, Naito Y, Sakuma K, Kuchide M, Tokuda H, Maoka T, Toyokuni S, Oka S, Yasuhara M, Yoshikawa T. Astaxanthin limits exercise-induced skeletal and cardiac muscle damage in mice. *Antioxid Redox Signal* 2003; 5: 139–144.
2. Aoi W, Naito Y, Takanami Y, Ishii T, Kawai Y, Akagiri S, Kato Y, Osawa T, Yoshikawa T. Astaxanthin improves muscle lipid metabolism in exercise via

- inhibitory effect of oxidative CPT I modification. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 366: 892–897.
3. Baralic I, Andjelkovic M, Djordjevic B, Dikic N, Radivojevic N, Suzin Zivkovic V, Radojevic Skodric S, Pejic S. Effect of Astaxanthin Supplementation on Salivary IgA, Oxidative Stress, and Inflammation in Young Soccer Players. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:783761.
 4. Bhuvaneshwari, B. Yogalakshmi, S. Sreeja, C.V. Anuradha, Astaxanthin reduces hepatic endoplasmic reticulum stress and nuclear factor- κ B-mediated inflammation in high fructose and high fat diet-fed mice, *Cell stress chaperon* 2014; 19 (2): 183-191.
 5. Bloomer RJ, Fry A, Schilling B, Chiu L, Hori N, Weiss L. Astaxanthin supplementation does not attenuate muscle injury following eccentric exercise in resistance-trained men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2005; 15: 401-412.
 6. Chan K, Mong M, Yin M. Antioxidative and anti-inflammatory neuroprotective effects of astaxanthin and canthaxanthin in nerve growth factor differentiated PC12 cells. *J Food Sci* 2009; 74: H225-231.
 7. Chew BP, Park JS, Wong MW, Wong TS. A comparison of the anticancer activities of dietary beta-carotene, canthaxanthin and astaxanthin in mice in vivo. *Anticancer Res* 1999; 19: 1849-1853.
 8. Choi HD, Youn YK, Shin WG. Positive effects of astaxanthin on lipid profiles and oxidative stress in overweight subjects. *Plant Foods Hum Nutr* 2011; 66: 363–369.
 9. Djordjevic B, Baralic I, Kotur Stevuljevic J, Stefanovic A, Ivanisevic J, Radivojevic N, Andjelkovic M, Dikic N. Effect of astaxanthin supplementation on muscle damage and oxidative stress markers in elite young soccer players. *J Sports Med Phys Fitness* 2015; 52(4):382-392.
 10. Earnest CP, Lupo M, White KM, Church TS. Effect of astaxanthin on cycling time trial performance. *Int J Sports Med* 2011; 32: 882-888.
 11. Finaud J, Lac G, Filaire L. Oxidative stress - relationship with exercise and training. *Sports Med* 2006; 36: 327-358.
 12. Fry A, Schilling B, Chiu L, Hori N, Weiss L. Fiber type-specific responses to perceptions of delayed onset muscle soreness with astaxanthin supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: S175.
 13. Goto C, Nishioka K, Umemura T, Jitsuiki D, Sakaguchi A, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans. *Am J Hypertens* 2007; 20: 825-830.
 14. Gross G, Lockwood, S. Cardioprotection and myocardial salvage by a disodium disuccinate astaxanthin derivative (Cardax™). *Life Sci* 2004; 75: 215-224.
 15. Gross G, Lockwood S. Acute and chronic administration of disodium disuccinate astaxanthin (Cardax) produces marked cardioprotection in dog hearts. *Mol Cell Biochem* 2005; 272: 221-227.
 16. Guerin M, Huntley ME, Olaizola M. Haematococcus astaxanthin: applications for human health and nutrition. *Trends Biotechnol* 2003; 21: 210-216.

17. Heidari Khoei H, Fakhri S, Parvardeh S, Shams Mofarahe Z, Baninameh Z, Vardiani M. Astaxanthin prevents the methotrexate-induced reproductive toxicity by targeting oxidative stress in male mice. *Toxin Rev* 2018;1-7.
18. Higuera-Ciapara I, Felix-Valenzuela L, Goycoolea FM. Astaxanthin: A review of its chemistry and applications. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46: 185-196.
19. Hussein G, Sankawa U, Goto H, Matsumoto K, Watanabe H. Astaxanthin, a Carotenoid with Potential in Human Health and Nutrition. *J Nat Prod* 2006; 69: 443-449.
20. Ikeuchi M, Koyama T, Takahashi J, Yazawa K. Effects of astaxanthin supplementation on exercise-induced fatigue in mice. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 2106–2110.
21. Iwamoto T, Hosoda K, Hirano R, Kurata H, Matsumoto A, Miki W, Kamiyama M, Itakura H, Yamamoto S, Kondo K. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by astaxanthin. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 216–222.
22. Jyonouchi H, Sun S, Mizokami M, Gross MD. Effects of various carotenoids on cloned, effector-stage T-helper cell activity. *Nutr Cancer* 1996; 26: 313-324.
23. Jyonouchi H, Sun S, Tomita Y, Gross MD. Astaxanthin, a carotenoid without vitamin A activity, augments antibody responses in cultures including T-helper cell clones and suboptimal doses of antigen. *J Nutr* 1995, 125: 2483-2492.
24. Karppi J, Rissanen TH, Nyysönen K, Kaikkonen J, Olsson AG, Voutilainen S, Salonen JT. Effects of astaxanthin supplementation on lipid peroxidation. *Int J Vitam Nutr Res* 2007; 77: 3-11.
25. Kim JN, Park JJ, Lee BJ, Joo MK, Chun HJ, Lee SW, Bak JT. Astaxanthin inhibits proliferation of human gastric cancer cell lines by interrupting cell cycle progression. *Gut Liver* 2016; 10(3): 369-374.
26. Kim YH, Koh HK, Kim DS. Down-regulation of IL-6 production by astaxanthin via ERK-, MSK-, and NF- κ B-mediated signals in activated microglia. *Int Immunopharmacol* 2010; 10: 1560-1572.
27. Kistler A, Liechti H, Pichard L, Wolz E, Oesterhelt G, Hayes A, Maurel P. Metabolism and CYP-inducer properties of astaxanthin in man and primary human hepatocytes. *Arch Toxicol* 2002; 75: 665-675.
28. Lauver DA, Lockwood SF, Lucchesi BR. Disodium Disuccinate Astaxanthin (Cardax) attenuates complement activation and reduces myocardial injury following ischemia/ reperfusion. *Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 686-692.
29. Lee SJ, Bai SK, Lee KS, Namkoong S, Na HJ, Ha KS, Han JA, Yim SV, Chang K, Kwon YG, Lee SK, Kim YM. Astaxanthin inhibits nitric oxide production and inflammatory gene expression by suppressing I kappa B kinase-dependent NF-kappa B activation. *Mol Cells* 2003; 16: 97–105.
30. Liu X, Shibata T, Hisaka S, Osawa T. Astaxanthin inhibits reactive oxygen species-mediated cellular toxicity in dopaminergic SH-SY5Y cells via mitochondria-targeted protective mechanism. *Brain Res* 2009; 1254: 18-27.
31. Macedo RC, Bolin AP, Marin DP, Otton R. Astaxanthin addition improves human neutrophils function in vitro study. *Eur J Nutr* 2010; 49: 447-457.

32. Malmsten CL, Lignell A. Dietary Supplementation with Astaxanthin-Rich Algal Meal Improves Strength Endurance – A Double Blind Placebo Controlled Study on Male Students . *Carotenoid Science* 2008; 13: 20-22.
33. Miyawaki H, Takahashi J, Tsukahara H, Takehara I. Effects of Astaxanthin on Human Blood Rheology *J Clin Biochem Nutr* 2008; 43: 69–74.
34. Morgan MJ, Liu Y. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. *Cell Res* 2011; 21: 103-115.
35. Nagaki Y, Mihara M, Tsukahara H, Ono S. The supplementation effect of astaxanthin on accommodation and asthenopia. *J Clin Ther Med* 2006; 22: 41–54.
36. Naguib YMA. Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 1150–1154.
37. Nakamura A, Isobe R, Otaka Y, Abematsu Y, Nakata D, Honma C, Sakurai S, Shumada Yoshiaki, Horiguchi Masayuki. Changes in visual function following peroral astaxanthin. *Jpn J Clin Opthamol* 2004; 58: 1051–1054.
38. Nishida Y, Yamashita E, Miki W. Quenching activities of common hydrophilic and lipophilic antioxidants against singlet oxygen using chemiluminescence detection system. *Carotenoid Science* 2007; 11: 16-20.
39. Nitta T, Ogami K, Shiratori K. The effects of astaxanthin on accommodation and asthenopia—dose finding study in healthy volunteers. *Clin Med* 2005; 21: 543-556.
40. Odeberg JM, Lignell A, Pettersson A, Høglund 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
41. Ohgami K, Shiratori K, Kotake S, Nishida T, Mizuki N, Yazawa K, Ohno S. Effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2694–2701.
42. Park JS, Chyun JH, Kim Y, Line LL, ChewBP. Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. *Nutr Metab* 2010; 7: 18.
43. Rao AR, Sindhuja H, Dharmesh SM, Sankar KU, Sarada R, Ravishankar GA. Effective inhibition of skin cancer, tyrosinase, and antioxidative properties by astaxanthin and astaxanthin esters from the green alga *Haematococcus pluvialis*. *J Agri Food Chem* 2013; 61(16):3842-3851.
44. Sawaki K, Yoshigi H, Aoki K, Koikawa N, Azumane A, Kaneko K, Yamaguchi M. Sports performance benefits from taking natural astaxanthin characterized by visual acuity and muscular fatigue improvements in humans. *J Clin Ther Med* 2002; 18: 1085–1100.
45. Shiratori K, Ogami K, Nitta T. The effects of Astaxanthin on Accommodation and Asthenopia—Efficacy Identification Study in Healthy Volunteers. *Clin Med* 2005; 21: 637-650.
46. Speranza L, Pesce M, Patruno A, Franceschelli S, de Lutiis MA, Grilli A, Felaco M. Astaxanthin Treatment Reduced Oxidative Induced Pro-Inflammatory Cytokines Secretion in U937: SHP-1 as a Novel Biological Target. *Mar Drugs* 2012; 10: 890-899.

47. Suzuki Y, Ohgami K, Shiratori K, Jin XH, Ilieva I, Koyama Y, Yazawa K, Yoshida K, Kase S, Ohno S. Suppressive effects of astaxanthin against rat endotoxin- induced uveitis by inhibiting the NF-kB signaling pathway. *Exp Eye Res* 2006; 82: 275–281.
48. Tripathi DN, Jena GB. Intervention of astaxanthin against cyclophosphamide-induced oxidative stress and DNA damage: A study in mice. *Chem-Biol Interact* 2009; 180: 398–406.
49. Tso MOM, Lam TT. Method of retarding and meliorating central nervous system and eye damage. U.S. Patent, #5527533. 1996.
50. Vaughan S, Jat PS. Deciphering the role of nuclear factor-kappa B in cellular senescence. *Aging (Albany N.Y.)* 2011; 3: 913-919.
51. Wolz E, Liechti H, Notter B, Oesterhelt G, Kistler A. Characterization of metabolites of astaxanthin in primary cultures of rat hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 456-462
52. Xu J, Gao H, Zhang L, Chen C, Yang W, Deng Q, Huang Q, Huang F. A combination of flaxseed oil and astaxanthin alleviates atherosclerosis risk factors in high fat diet fed rats. *Lipids Health Dis* 2014; 13(1):63.
53. Yasunori N, Miharuru M, Jiro T, Akitoshi K, Yoshiharu H, Yuri S, Hiroki T. The effect of astaxanthin on retinal capillary blood flow in normal volunteers. *J Clin Ther Med* 2005; 21: 537-542.
54. Yuan J, Peng J, Yin K, Wang J. Potential health-promoting effects of astaxanthin: A high-value carotenoid mostly from microalgae. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 150–165.
55. Zaripheh S, Erdman Jr JW. Factors that influence the bioavailability of xanthophylls. *J Nutr* 2002; 132: 531S–534S.
56. Zhang J, Wang QZ, Zhao SH, Ji X, Qiu J, Wang J, Zhou Y, Cai Q, Zhang J, Gao HG. Astaxanthin attenuated pressure overload-induced cardiac dysfunction and myocardial fibrosis: Partially by activating SIRT1. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2017; 1861(7): 1715-1728.
57. Zhang L, Wang H. Multiple mechanisms of anti-cancer effects exerted by astaxanthin. *Mar Drugs* 2015; 13(7): 4310-4330.