

## ВПЛИВ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО КАРОТИНУ НА ПЕРЕДЧАСНЕ СТАРІННЯ НА ФОНІ УФ-ОПРОМІНЕННЯ

*О.Є.Струс*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: каротин мікробіологічний; УФ-опромінення; антиоксиданти; геропротектори*

*Представлені результати дослідження біологічної активності мікробіологічного каротину як антиоксиданта при ультрафіолетовому стресі у тварин різного віку. Показано, що каротин має геропротекторну дію на фоні УФ-опромінення, яке володіючи антиоксидантною дією, у хронічному досліді протягом (60 днів) при пероральному щоденному введенні старим щурам (2,5 роки) у дозі 2 мл/кг знижує рівень продуктів ПОЛ у печінці (основному метаболічному органі тварин) до рівня, характерного для молодих, що супроводжується гальмуванням процесів старіння і явищами омолодження, які визначаються за фізіологічним станом тварин (рухливість, хутряний покрив, статевий потяг), рівнем тестостерону в крові, а також за зменшенням природної вікової смертності. Висока ефективність мікробіологічного каротину дозволяє рекомендувати його як антиоксидантний засіб при різних патологічних станах, що супроводжуються порушенням антиоксидантної рівноваги в організмі.*

Антиоксидантні добавки вводяться до рецептури косметичних засобів не лише з метою захисту шкіри, але й для запобігання перекисного окиснення масел, які містять поліненасичені жирні кислоти. Зазвичай антиоксиданти виявляють ефект при досить високих концентраціях. З іншого боку, відомо, що більшість сполук даної групи характеризується двофазною дією, тобто антиоксидантний ефект при перевищенні граничної величини змінюється прооксидантним [2, 4, 9]. Необхідність використання більших концентрацій антиоксидантів пояснюється тим, що молекула антиоксиданту руйнується при реакції з вільними радикалами і вибуває з ігри. Для того, щоб антиоксидант ефективно працював, необхідна присутність відновників, які будуть переводити його в активний стан. Наприклад, вітамін С відновлює вітамін Е, але сам при цьому окиснюється. Такий же синергізм спостерігається між вітаміном Е і каротиноїдами, а також між вітаміном Е і селеном. Вважається, що альфа-токоферол захищає від окисню-

вання селеновісні та негемові залізопротеїди, тому й необхідний для підтримки біологічної форми селену в активному стані. У свою чергу, селен знижує потребу в токоферолі і зберігає його рівень у крові [2, 5, 9]. Таким чином, функціональний синергізм антиоксидантів дозволяє досягти максимального захисного ефекту і високої стабільності препарату при меншій концентрації антиоксидантів. У теперішній час ведуться інтенсивні дослідження з вивчення взаємодії різних антиоксидантів, які дозволять створювати оптимальні антиоксидантні композиції. Можна прогнозувати, що людина, вирішуючи проблему антиоксидантів, очевидно, не зможе винайти нічого нового і змушена буде визнати, що унікальні композиції, створені природою, не мають потреби в удосконаленні. Тому ми, в першу чергу, зупинимося на властивостях природних антиоксидантів та їхніх структурних аналогах і синтетичних антиоксидантах.

Вільнорадикальна теорія пояснює процеси старіння надлишковим утворенням вільних радика-

лів і їхнім впливом на процеси метаболізму клітин. Вільними радикалами називають молекули, що мають вільну валентність і активно вступають у хімічну реакцію. Існує багато причин утворення вільних радикалів. У боротьбі з ними допомагає система антирадикального захисту, але її дія, на жаль, обмежена. Тому протягом життя в органах і тканинах людини накопичуються продукти окисної деструкції ліпідів, білків, нуклеїнових кислот. Зокрема, втрата еластичності шкіри обумовлена віковими деструктивними змінами у двох головних білках сполучної тканини — колагені та еластині, тому використання вітамінів Е, β-каротину, мелатоніну і деяких інших низькомолекулярних антиоксидантів допомагає попередити передчасне старіння шкіри людини, викликане також впливом сонячних променів. Якби проблема вирішувалася так просто, можна було б уживати продукти з антиоксидантами, що впливають на вільні радикали, і процес старіння був би зупинений, але, на жаль, все значно складніше [1, 7].

Відома згубна дія стресу на всі системи організму людини. Перші його симптоми проявляються на шкірі, що сигналізує про внут-

Таблиця 1

**Вплив препарату “Каротину” на смертність щурів і відновлення хутряного покриву при УФ-опроміненні**

| Вік, умови досліджу | Усього | Вживання, % |           | Наявність підшерстя у щурів, % |
|---------------------|--------|-------------|-----------|--------------------------------|
|                     |        | загибло, %  | вижило, % |                                |
| 5 місяців           | 9      | 0           | 100       | 100                            |
| 2,5 роки (контроль) | 9      | 50*         | 50*       | 0                              |
| 2,5 роки + каротин  | 9      | 20**        | 80**      | 65**                           |

Примітки:

1) \* —  $p < 0,05$  — до молодих;2) \*\* —  $p < 0,05$  — до старих.

рішше неблагополуччя. Психічні травми в поєднанні з розумовою напругою приводять до зношування нервової системи, погіршення забезпечення тканин кров'ю і, відповідно, до передчасного старіння. Постійна психічна напруга спричиняє довге розтягання лицевих м'язів, після чого настає їх надмірне розслаблення, що супроводжується максимальними втратами енергетичних запасів цих м'язів. У результаті розвивається атонія м'язової тканини з наступним провисанням шкіри і накопиченням жирової тканини в нижніх відділах обличчя під дією сили ваги. Крім того, адреналін — гормон стресу звужує судини, і шкірі тривалий час бракує поживних речовин і кисню.

Розглядаючи причини старіння, неможливо не відзначити вплив сонячних променів на шкіру [1, 3, 13-15]. Особлива увага дерматологів приділяється  $\alpha$ - і  $\beta$ -променям. УФ-промені проникають крізь

скло, тканину, одяг; досягають глибоких шарів дерми, ушкоджують стінки капілярів; є причиною кумулятивних процесів фотостаріння; нерідко викликають фототоксичні і фотоалергічні реакції. Випромінювання ушкоджує епідерміс, спричиняє його посилене зростання. При тривалому впливі УФ-променів виявляються ефекти фотостаріння, змінюється структура нуклеїнових кислот [3, 7, 8, 14, 15].

Метою дослідження було вивчення біологічної активності мікробіологічного каротину як антиоксиданту при ультрафіолетовому стресі у тварин різного віку. В експериментах використали групи по 9 щурів-самців лінії Вістар різного віку. В 1-у і 2-у групу були включені тварини у віці 2,5 роки, в 3-ю — у віці 5 місяців (для порівняння контролю досліджуваних процесів у молодому і старому віці). Першій групі щурів (вік 2,5 роки) щодня протягом 2 місяців перорально вводили каротин мік-

робиологічний в олії (0,2%) з антиоксидантом токоміксом (0,02%) — синтетичним аналогом вітаміну Е. Контролем служили тварини того ж віку і молоді статевозрілі п'ятимісячні щури. Після закінчення дослідження їх декапітували під наркозом, печінку перфузували, кишечник промивали охолодженим ізотонічним розчином КСІ. Тварин опромінювали під УФ-лампю 20 хв протягом 7 днів.

### Матеріали та методи

У гомогенатах печінки, слизової оболонки кишківника і сироватці крові визначали: вміст малонового діальдегіду (МДА) — продукту розпаду гідроперекисів жирних кислот, що характеризують активність процесів перекисного окиснення ліпідів; рівень тестостерону в сироватці крові визначали з використанням набору для радіоімунного аналізу. Крім того, фіксували фізіологічний стан тварин (зовнішній вигляд, динаміку поведінки, стан хутряного покриву) і відсоток виживання.

### Результати та їх обговорення

За час експерименту в контролі (старі щури) загинуло 50% тварин (табл. 1).

У групі старих тварин, що одержували каротин, смертність була вірогідно нижчою, ніж у контролі і становила 20% ( $p < 0,01$ ). Значно поліпшувався стан хутра (відновлення підшерстя) щурів, які одержували “Каротин” усередині

Таблиця 2

**Вплив препарату “Каротин” на вміст малонового діальдегіду в різних органах щурів при УФ-опроміненні**

| Вік щурів               | Кишківник, нмоль/г |           | Печінка, нмоль/г |             | Сироватка крові, нмоль/л |          |
|-------------------------|--------------------|-----------|------------------|-------------|--------------------------|----------|
|                         | n                  | M±m       | n                | M±m         | n                        | M±m      |
| 5 місяців               | 9                  | 26,2±1,6  | 9                | 67,4±5,9    | 8                        | 4,5±0,15 |
| 5 місяців + УФ          | 9                  | 26,7±2,1  | 7                | 68,0±7,6    | 7                        | 4,7±0,30 |
| 2,5 роки                | 9                  | 22,5±2,3  | 9                | 106,0±11,2* | 6                        | 4,7±0,33 |
| 2,5 роки + каротин      | 9                  | 19,4±0,9* | 9                | 68,9±4,8**  | 7                        | 4,2±0,23 |
| 2,5 роки + УФ + каротин | 7                  | 21,0±1,9  | 9                | 98,8±10,3   | 7                        | 4,8±0,61 |

Примітки:

1) УФ — ультрафіолетове опромінення;

2) \* —  $p < 0,05$  по відношенню до молодих;3) \*\* —  $p < 0,05$  по відношенню до старих тварин

Таблиця 3

**Вплив препарату “Каротин” на вміст тестостерону (нмоль/л) у сироватці крові щурів різного віку, n = 18**

| Показник                    | Вік щурів і умови досліджу |           |
|-----------------------------|----------------------------|-----------|
|                             | 5 міс.                     | 2,5 роки  |
| Вміст тестостерону, нмоль/л | 7,82±1,23                  | 1,21±0,19 |

Примітки:

1) \* —  $p < 0,05$  — до молодих;

2) \*\* —  $p < 0,05$  — до старих.

ну. Так, у 65% тварин відзначено появу підшерстя, що свідчить про збільшення швидкості проліферативних процесів у волосяних фолікулах шкіри тварин (табл. 2).

Під час експерименту також спостерігалось підвищення рухової активності у тварин старшої групи. Певним чином змінювався вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в органах і сироватці крові старих тварин (табл. 2). При УФ-опроміненні значимих змін не відзначено ні в кишківнику, ні в сироватці крові. Дані, наведені в табл. 2, свідчать про достовірне порівняно з 5-ти місячними щурами збільшення вмісту малонового діальдегіду в печінці до 106,3±11,2%, незначному його зниженні в слизовій оболонці кишківника на 10,2% і відсутності виражених змін у сироватці крові старих тварин (103,6±7,4%). При ультрафіолетовому опроміненні старих щурів рівень МДА в печінці старих тварин був майже на рівні вікових показників.

Привертає увагу різна направленість вікових змін у печінці і кишківнику щурів. Якщо ріст МДА у старих тварин може певною мірою свідчити про посилення інтенсивності вільнорадикальних процесів, то для кишківника характерна, очевидно, інша тенденція процесів.

Проведений протягом 2 місяців курс введення препарату старим тваринам на тлі УФ-опромінення сприяв зниженню в печінці рівня МДА до значень як у молодих щурів і вірогідно від нього не відрізнявся (102,2±7,1%), незначному зменшенню кількості цього продукту в слизовій кишківника (на 14%) у порівнянні з

вихідним станом у старих щурів і практично не впливав на його вміст у сироватці крові (93,7±5,1% від рівня молодих).

Наведені дані свідчать про виражену фізіологічну дію препарату “Каротин”, який вводився старим тваринам протягом 2 місяців при попередньому УФ-опроміненні, на рівень ПОЛ у печінці. Це також проявлялося в поліпшенні фізичного стану щурів, про що свідчать рухова активність, стан хутряного покриву, зменшення природної смертності, що вказує на певну геропротекторну дію препарату. Підтвердженням цього служать і результати визначення рівня тестостерону у крові старих тварин, що одержували каротин (табл. 3).

Дані табл. 3 свідчать про те, що вміст тестостерону в сироватці крові старих щурів у контролі значно знизився і становив усього близько 15,0±2,4% від його концентрації в крові молодих тварин. Введення каротину викликає збільшення кількості тестостерону до значень, що вірогідно перевищують вміст гормону у старих щурів (41,4±5,2%), хоча його рівень все-таки не досягає показників молодих статевозрілих тварин.

Каротин проявляє геропротекторну дію, що виражається у зниженні смертності, поліпшенні фізіологічного стану, зниженні продуктів ПОЛ в організмі. В основі фізіологічної і репаративної регенерації на тканинному рівні лежить розмноження клітин. У цей час накопичені вагомні дані про гальмування цього процесу в умовах впливу факторів, що стимулюють вільнорадикальне окиснення (ВРО), таких як опромінення,

старіння організму, старіння клітинних структур [6, 9, 13]. У наших досліджах показано, що в умовах підвищення рівня антиоксидантів спостерігається стимуляція клітинної проліферації. Особливо чітко кореляція між посиленням розмноження клітин і підвищенням антиоксидантної активності (АОА) простежена при репаративній регенерації печінки. У зв'язку з цим підтверджується припущення про те, що гальмування або стимуляція клітинного розподілу визначається балансом ВРО — АОА, що може регулюватися за допомогою антиоксидантів. Імовірно, безперервна токсична дія продуктів ВРО — один з визначальних факторів процесу старіння. Це підтверджується прямим визначенням накопичення у старіючих мітохондріях роз'єднувального фактора — суми окиснених ненасичених жирних кислот [4].

Таким чином, застосований каротин, володіючи антиоксидантною дією, у хронічному досліді (60 днів) при пероральному щоденному введенні старим щурам (2,5 роки) у дозі 2 мл/кг знижує рівень продуктів ПОЛ у печінці (основному метаболічному органі тварин) до рівня, характерного для молодих, що супроводжується гальмуванням процесів старіння і явищами омолодження, які визначаються за фізіологічним станом тварин (рухливість, хутряний покрив, статевий потяг), рівнем тестостерону у крові, а також за зменшенням природної вікової смертності.

#### ВИСНОВКИ

1. Каротин мікробіологічний виявляє геропротекторну дію, що виражається у зниженні смертності, поліпшенні фізіологічного стану, зниженні продуктів перекисного окиснення ліпідів.

2. Каротин мікробіологічного походження рекомендується застосовувати як антиоксидантний засіб при різних патологічних станах, що супроводжуються порушенням антиоксидантної рівноваги в організмі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.В. //Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2000. — №1 (20). — С. 58-60.
2. Вербенко Е.В., Скрылева М.Г. //Вестник дерматол. и венерол. — 1982. — №2. — С. 28-32.
3. Красновидов В.С., Лысак В.Ф., Осипович В.К. //Космич. биол. и авиац. мед. — 1991. — Т. 25, №4. — С. 43-45.
4. Кричковская Л.В., Донченко Г.В., Чернышов С.И. Природные антиоксиданты — биотехнологические, биологические, медицинские аспекты. — X., 2002. — 376 с.
5. Кричковская Л.В., Жуков В.И., Чернышов С.И. //Наукові записки Харківського інституту екології і соціального захисту. — 2004. — Т. 4. — С. 87-91.
6. Кричковская Л.В., Лукашова О.П., Мамотюк Е.М. //Проблемы старения и долголетия. — 2000. — №1. — С. 27-31.
7. Марголина А.Б., Эрнандес Е. Новая косметология. — М.: Косметика и медицина, 2005. — 266 с.
8. Степаненко В.І., Коган Б.Г. //Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2006. — №3 (22). — С. 64-65.
9. Туманов В.А., Горчакова Н.О., Горбань Є.М. та ін. //Фітотерапія. Часопис. — 2002. — №3-4. — С. 3-11.
10. Hudson-Peacock M.J., Diffcy B.L., Farr P.M. // Br. J. Dermatol. — 2004. — Vol. 130, №4. — P. 361-365.
11. Lu И., Edwards С., Gaskell S. et al. //Br. J. Dermatol. — 1996. — Vol. 135, №12. — P. 263-267.
12. Roelandis R. //Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. — 1991. — Vol. 8, №10. — P. 184-189.
13. Shindo Y., Hashimoto T. //Mutat. Res. — 2002. — Vol. 8, №3. — P. 747-753.
14. Urbach F. //Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. — 1998. — Vol. 9, №10. — P.237-241.
15. Utz S.R., Knuschke P., Sinichkin Yu.P. //Skin Res. Technol. — 2006. — Vol. 2, №7. — P. 114-121.

Адреса для листування: 61000, м. Харків,  
вул. Блюхера, 4. Тел. (0572) 67-87-75.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 21.12.2007 р.