

ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ФУКОКСАНТИНА

Дмитрий Юрьевич Гребнев¹, Ирина Юрьевна Маклакова², Диана Ильинична Титова³,
Никита Сергеевич Пермяков⁴

¹⁻⁴ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

^{1,2} Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

¹ dr-grebnev77@mail.ru

² makliu@mail.ru

³ titova23@inbox.ru

⁴ drakewilson1337@yandex.ru

Аннотация

Введение. Фукоксантин – один из основных представителей морских каротиноидов, проявляющий широкий спектр биологической активности, включая геропротекторный эффект. Самым частым источником фукоксантина в пищевой промышленности являются диатомовые водоросли (например, *Phaeodactylum tricornutum*). **Цель исследования** – обобщение и анализ данных о механизмах геропротекторного действия фукоксантина. **Материалы и методы.** Представлен анализ публикаций научных исследований, размещенных в базах данных PubMed, E-Library, Google Scholar, ScienceDirect, UpToDate, а также обзор научной литературы за период с 2017 по 2022 год. Отражены результаты применения фукоксантина на культурах клеток животных и человека, где препарат проявил себя в качестве потенциального геропротектора. Критерии включения: приоритет отдавался обзорным и оригинальным статьям, в которых были представлены данные о результатах применения фукоксантина. **Ключевые слова** при поиске публикаций: фукоксантин, геропротектор, окислительный стресс, гормезис. **Результаты и обсуждение.** При углубленном изучении структуры фукоксантина была выяснена его фармакодинамика как потенциального лекарственного препарата. Множество положительных фармакологических эффектов фукоксантина реализует благодаря наличию в химической структуре алленовой связи. Механизмы фукоксантина оказывают влияние на окислительный стресс и старение организма на разных уровнях организации (молекулярном, клеточном, тканевом, органном). Ухудшение зрения нередко становится проблемой пожилых людей и является одним из свойств старения организма. Гипотеза о том, что фукоксантин реализует геропротекторный эффект за счет цитопротекторного потенциала при окислительном стрессе приобретает наибольшую популярность. Геропротекторное действие фукоксантина на весь организм связано непосредственно с дифференциальной экспрессией генов и изменениями активности молекулярных путей. При транскрипторном анализе эффектов фукоксантина очевидна активация механизмов, связанных с гормезисом. **Заключение.** Исследования показали эффективность использования фукоксантина в качестве терапевтического средства для лечения заболеваний, ассоциированных с процессом старения.

Ключевые слова: фукоксантин, геропротектор, старение, окислительный стресс, гормезис

Для цитирования: Гребнев Д. Ю., Маклакова И.Ю., Титова Д.И., Пермяков Н.С. Геропротекторные свойства фукоксантина. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):94-101. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-94-101>.

@ Гребнев Д. Ю., Маклакова И.Ю., Титова Д.И., Пермяков Н.С.
@ Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Titova D.I., Permyakov N.S.

GEROPROTECTIVE PROPERTIES OF FUCOXANTHIN

Dmitry Yu. Grebnev¹, Irina Yu. Maklakova², Diana I. Titova³, Nikita S. Permyakov⁴¹⁻⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia^{1,2} Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia¹ dr-grebnev77@mail.ru² makliu@mail.ru³ titova23@inbox.ru⁴ drakewilson1337@yandex.ru**Abstract**

Introduction. Fucoxanthin is one of the main representatives of marine carotenoids with a wide range of biological activities, including a geroprotective effect. The most common source of fucoxanthin in the food industry is diatomic algae (e.g., *Phaeodactylum tricornutum*). **The aim of the work** was to summarize and analyze the data on the mechanisms of geroprotective action of fucoxanthin. **Materials and Methods.** An analysis of scientific research publications from PubMed, E-Library, Google Scholar, ScienceDirect, UpToDate databases is presented, as well as a review of scientific literature for the period from 2017 to 2022. The results of fucoxanthin use on animal and human cell cultures, where the drug proved to be a potential geroprotector, are reflected. Inclusion criteria: priority was given to review and original articles that presented data on the results of fucoxanthin application. Key words in the search for publications: fucoxanthin, geroprotector, oxidative stress, hormesis. **Results and Discussion.** In-depth study of fucoxanthin structure revealed its pharmacodynamics as a potential drug. Many positive pharmacological effects of fucoxanthin are realized due to the presence of an allene bond in the chemical structure. The mechanisms of fucoxanthin influence oxidative stress and aging at different levels of organization (molecular, cellular, tissue, organ). Deterioration of vision is often a problem of the elderly and is one of the properties of the aging organism. The hypothesis that fucoxanthin realizes a geroprotective effect due to its cytoprotective potential under oxidative stress is the most popular. The geroprotective effect of fucoxanthin on the whole organism is directly related to the differential expression of genes and changes in the activity of molecular pathways. In the transcriptome analysis of fucoxanthin effects, the activation of mechanisms related to hormesis is evident. **Conclusion.** Studies have shown the effectiveness of fucoxanthin as a therapeutic agent for the treatment of diseases associated with the aging process.

Keywords: fucoxanthin, geroprotector, aging, oxidative stress, hormesis

For citation:

Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Titova D.I., Permyakov N.S. Geroprotective properties of fucoxanthin. Ural medical journal. 2022;21(4):94-101. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-94-101>

ВВЕДЕНИЕ

Источником фукоксантина являются бурые водоросли [1, 2, 3]. Некоторые из них, включая саргассум (*Sargassum fusiforme*), ламинарию японскую (*Laminaria japonica*), ундарию перистую (*Undaria pinnatifida*), падину тетрастроматическую (*Padina tetrastromatica*), употребляются в Юго-Восточной Азии и европейских странах.

Фукоксантин – это пигмент, имеющий оранжевый цвет, на долю которого приходится более 10 % от предполагаемого общего производства ксантофилловых каротиноидов в природе. Данный пигмент является наиболее распространенным. Самым частым источником фукоксантина в пищевой промышленности являются диатомовые водоросли (например, *Phaeodactylum tricornutum*) [1, 2].

Цель исследования – обобщение и анализ данных о механизмах геропротекторного действия фукоксантина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной статье приводится анализ публикаций научных исследований, представленных

в базах данных PubMed, E-Library, Google Scholar, ScienceDirect, UpToDate, а также обзор научной литературы, датируемой с 2017 по 2022 годы. Обзор отражает результаты применения фукоксантина на культурах клеток животных и человека. При поиске научных публикаций приоритет отдавали обзорным статьям и статьям, изучающим узконаправленное применение фукоксантина. Ключевые слова при поиске публикаций: фукоксантин, геропротектор, окислительный стресс, гормезис.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярная структура фукоксантина уникальна тем, что включает в себя алленовую связь, ацетильную группу и сопряженный карбонил с 5,6-моноэпоксидом. Среди 700 известных природных каротиноидов химическая структура только 40 содержит алленовую связь. Данная связь наделяет фукоксантин свойством свободной радикалопоглощающей активности. Известно, что антиоксидантная функция фукоксантина реализуется за счет поглощения синглетного молекулярного кислорода и свободных радикалов. Однако фукоксантин не имеет стабильного состояния и легко

разрушается при воздействии нагревания, воздуха и освещения [2, 4].

Фукоксантин обладает сильнейшим антиоксидантным действием, что подтверждают исследования *in vitro*. Это свойство обусловлено наличием в структуре фукоксантина уникальной алленовой связи и кислородных функциональных групп. Такое молекулярное строение характерно для неоксантина, диноксантина, но имеет отличия от множества остальных каротиноидов [5].

Помимо антиоксидантной функции, фукоксантин обладает широким спектром других свойств. В значительной части статей о фукоксантине есть данные о его противоопухолевом, противовоспалительном и антипролиферативном эффектах [1, 2, 3, 4, 5].

Многие исследования показывают эффективность использования фукоксантина для лечения заболеваний, связанных с нарушением функций органов эндокринной системы. Это возможно благодаря способности фукоксантина изменять активность разобщающего белка 1 (UCP1)-термогена [6]. Разобщающий белок был впервые обнаружен в митохондриях адипоцитов бурой жировой ткани. Этот белок нужен млекопитающим, впадающим в спячку, и новорожденным для продукции тепла [6].

Многочисленные исследования показывают, что фукоксантин значительно увеличивает фосфорилирование аденозинмонофосфат (АМФ)-зависимой протеинкиназы (АМРК) и снижает активность ацетил-КоА карбоксилазы в регуляции синтеза жирных кислот. Данный каротиноид также может способствовать липолизу в перисинусоидальных клетках печени Ито, индуцированных олеиновой кислотой и ингибировать липогенез через Sirt1/АМРК-путь (сиртуин-аденозинмонофосфат-зависимая протеинкиназа). Исследование показало, что у экспериментальных животных, получавших фукоксантин, изменился липидный профиль крови, а именно снизилось количество общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП [6]. Результаты этих исследований свидетельствуют о возможной коррекции метаболических биомаркеров старения с помощью фукоксантина.

Результаты экспериментальных исследований показывают, что фукоксантин может в будущем стать эффективным средством профилактики и лечения ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома [7].

Нужно отметить, что фукоксантин является жирорастворимым, то есть для поглощения молекулы фукоксантина требуются жирные кислоты. В результате гидролиза пищеварительными ферментами, липазой и эстеразой холестерина в желудочно-кишечном тракте фукоксантин путем деацетилирования превращается в фукоксантинол. Он всасывается в кишечнике и переносится через лимфатические сосуды аналогично жирным кислотам и жирорастворимым веществам. В печени путем короткоцепочечной дегидрогеназы/редуктазы выделяется амарусиаксантин А. Было подтверждено, что в плазме находятся эти метаболиты [2, 7, 8].

Поскольку фукоксантин может метаболизироваться до фукоксантинола в желудочно-кишечном тракте и далее до амарусиаксантина А в печени, необходимы исследования *in vitro* с использованием метаболитов фукоксантина для детального изучения механизмов благоприятного действия фукоксантина на организм [6].

Так как фукоксантин имеет жирорастворимую природу, его всасывание происходит таким же образом, как и у жирорастворимых витаминов, преимущественно в тонком кишечнике, абсорбция осуществляется в проксимальном отделе [7].

Время элиминации ($T_{1/2}$) у фукоксантинола и амарусиаксантина А разное – $T_{1/2} = 4,5$ часа и $T_{1/2} = 6,7$ часов соответственно с учетом перорального введения. Время элиминации из тканей метаболитов фукоксантина отличается. Концентрация в печени обоих метаболитов сократилась относительно быстрее ($T_{1/2} = 2,5$ часа), в почках оно составило $T_{1/2} = 6,3$ часа у фукоксантинола и 10,1 часа для амарусиаксантина А. Больше всего элиминация заняло в жировой ткани ($T_{1/2} = 16-25,5$ часа) [2, 3].

Тот факт, что фукоксантин может достаточно быстро метаболизироваться как перорально, так и путем внутривенной инъекции, свидетельствует о фармакологической активности самого фукоксантина.

Оценка безопасности фукоксантина была доказана экспериментально. Мышам однократно перорально вводили фукоксантин в дозе 1000 и 2000 мг/кг массы тела, что не оказывало токсического эффекта. Пероральное введение фукоксантина в дозах 500 и 1000 мг/кг в течение 1 месяца не вызывало повреждений печени, почек и селезенки. Это исследование на экспериментальных животных свидетельствует о том, что введение фукоксантина безопасно и данный препарат не обладает токсичностью [3].

В последние годы фукоксантин активно изучается в качестве геропротектора. Проведенные исследования о безопасности фукоксантина открывают перспективу его применения в качестве лекарственного препарата, воздействующего на биомаркеры старения человека [9].

Биомаркеры старения представляют собой общий качественный и количественный индикатор функционального состояния человека, именно этим они отличны от факторов риска конкретных возрастзависимых патологий [9]. Классификация биомаркеров строится на основе степени их связи с основными патофизиологическими и терапевтическими процессами. Биомаркеры типа 1 отражают эффект той или иной терапевтической интервенции, например, приема геропротектора [9]. Биомаркеры типа 2 выступают в качестве суррогатов и отражают вероятность успеха выбранной терапии на основе экстраполяции доказательств, полученных в ходе исследований связи данного маркера и тяжести того или иного заболевания [9].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что геропротекторное действие фукоксантина может быть связано с процессом гормезиса [3, 10]. Теория гормезиса описывает варианты ответа на определенные дозы воздействия. Теория рабо-

тает по биологическому закону Арндта – Шульца, согласно которому слабый раздражитель способен привести к возбуждению, средний – к стимуляции, сильный – к торможению и максимальный – к парализации жизнедеятельности. Стимулирующие гормезис соединения выступают инициаторами адаптивной стресс-реакции, обеспечивающей формирование устойчивости клеток. Активация клеточных механизмов защиты в ответ на умеренный стресс дает благотворное влияние на продолжительность жизни и здоровье [10].

Гормезис связан с активацией киназ и транскрипторных факторов, которые способны вызывать экспрессию генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, белки восстановления ДНК, белки иммунного ответа и другие цитопротекторные факторы [3]. Таким образом, эффект подходов, которые согласно имеющимся данным увеличивают продолжительность жизни, такие как прием фукоксантина, может быть обусловлен запуском механизмов гормезиса [3, 10].

В связи с возможностями фукоксантина как геропротектора огромный интерес вызывает исследование ученых из Тайваньской мемориальной больницы Маккей. В работе исследуется цитопротекторный потенциал фукоксантина при окислительном стрессе. Часть исследования изучает старение эпителиальных клеток пигмента сетчатки глаза, как *in vivo*, так и *in vitro* [11].

Ухудшение зрения нередко становится проблемой пожилых людей и является одним из свойств старения организма. С возрастом фотопротективная способность пигментного эпителия сетчатки значительно снижается, а также наблюдается атрофия апикальных микроворсинок и прогрессирующая потеря клеток. Окислительный стресс является активатором полной остановки пролиферации и повреждения ДНК [9, 11].

Одним из наиболее значимых процессов в старении считают накопление последствий длительного воздействия окислительного стресса [4, 9]. Основными источниками окислительного стресса являются активные формы кислорода (АФК). В процессе перекисного окисления активные формы кислорода вызывают образование гидропероксидов ДНК, белков, липидов [9]. Производимые митохондриями АФК рассматриваются в качестве одного из основных факторов, усиливающих внутриклеточный окислительный стресс, – нарушение баланса между продукцией свободных радикалов и механизмами антиоксидантного контроля [9]. Полагают, что истинной причиной окислительного стресса является не продукция АФК как таковая, а нарушение баланса между их образованием и удалением. Концентрации непосредственно активных форм кислорода в тканях составляют 10⁻⁸–10⁻¹¹ М. Уровни АФК в тканях подвергаются значительным колебаниям под воздействием метаболических и физиологических состояний. Поэтому сами по себе активные формы кислорода не могут служить надежными биомаркерами [9].

В условиях стресса образование АФК значительно усиливается. Так, повышение уровня производства АФК происходит при избытке или нехватке кислорода (гипоксии), воспалении, воз-

действии высоких температур, захватывая практически все патологические состояния организма [9, 10]. Окислительное повреждение митохондрий, включая повреждение их ДНК, является одним из основных механизмов старения, а также сопровождающих его заболеваний. На различных моделях стресса было показано, что долговременный избыток активных форм кислорода свидетельствует о срыве адаптивных механизмов и опосредует различные проявления повреждающего действия экстремальных факторов [3, 9, 10].

Ведущей причиной ухудшения зрения у пожилых людей на данный момент считают возрастную макулярную дегенерацию. Заболевание непосредственно связано с окислительным стрессом у пожилых людей [11].

Для изучения защитного эффекта фукоксантина против дегенерации сетчатки, вызванной йодатом натрия, экспериментальных животных ежедневно обрабатывали фукоксантином перед применением йодата натрия в течение одной недели. Генерация активных форм кислорода в сетчатке крыс, обработанной йодатом, оказалась значительно выше по сравнению с группой без йодата натрия. Также был исследован уровень возрастной макулярной дегенерации в тканях сетчатки. Уровень макулодистрофии в глазной ткани в группе йодата натрия был значительно повышен по сравнению с группой без обработки, но значительно снизился в группах, предварительно обработанных 10 мг/кг фукоксантина [11].

Чтобы изучить ингибирующее влияние фукоксантина *in vivo* на клеточную сенесценцию, животных предварительно обрабатывали фукоксантином в дозе 10 мг/кг 1 раз в день в течение недели. Перед обработкой йодатом натрия исследовали гистологические изменения сетчатки. Достоверно известно, что бета-галактозидаза, лизосомальный гидролитический фермент, превращающий лактазу в галактозу, характерен для стареющих клеток [11].

Фермент бета-галактозидаза локализуется в лизосомах и участвует в расщеплении и переваривании лизосомальной системой клетки гликопротеинов и глюкозаминогликанов [9]. В норме этот белок детектируется при pH = 4, однако в старых клетках оказалось, что этот белок детектируется при более высоком значении pH = 6, что вызвано накоплением обычной галактозидазы. Такой белок стали называть старение-ассоциированной бета-галактозидазой. Повышение ее уровня может отражать как функциональный возраст одной клетки, так и состояние ткани, органа и биологический возраст человека [9].

Интенсивная окраска сенесценто-ассоциированной бета-галактозидазы была ярко выражена у экспериментальных животных, индуцированных йодатом натрия, в сравнении с контрольной группой без йодата. Йодат натрия вызывал тяжелейшую дегенерацию сетчатки, данный эффект был подавлен фукоксантином. У животных с дегенерацией сетчатки было обнаружено заметное увеличение количества фоторецепторов и уплотнение наружной оболочки глаза в сравнении с животными, не получавшими фукоксантин [11].

Значительные улучшения свойств и гистологических изменений наблюдали при обследовании группы животных, получивших 10 мг/кг фукоксантина, по сравнению с группой животных, обработанных йодатом натрия [11].

Широко известно, что перекись водорода является мощным индуктором старения и повреждения ДНК. Этот эффект реализуется посредством различных сигнальных каскадов через окислительный стресс [9, 11]. При старении баланс образования и расходования перекисей и других продуктов пероксидного окисления нарушается, что приводит к изменению физико-химических свойств мембранных белков и липидов, изменению активности мембранно-связанных ферментов, нарушению проницаемости мембран (в том числе протонов и ионов кальция) и уменьшению электрической стабильности липидного бислоя мембран. Кроме того, усиление процессов пероксидного окисления способствует изменению состава и структуры липопротеинов сыворотки крови и развитию гиперхолестеринемии [9].

Для исследования степени защиты, обеспечиваемой фукоксантином, от индуцированного окислительного стресса и клеточного старения и повреждения ДНК клетки пигментного эпителия сетчатки предварительно обрабатывали фукоксантином в течение 24 часов. Клеточное старение оценивали с помощью активности бета-галактозидазы. Доля интенсивности бета-галактозидазы значительно увеличилась в культурах клеток сетчатки, обработанных перекисью водорода. Однако в клетках, культивируемых с добавлением фукоксантина до воздействия перекиси водорода количество бета-галактозидазы значительно уменьшилось. Этот результат позволяет сделать вывод, что фукоксантин способен ингибировать старение на клеточном уровне, индуцированное перекисью водорода [11].

Данное исследование показывает, что фукоксантин оказывает цитопротекторное действие на дегенерацию клеток сетчатки в моделях животных и культивируемых клеток. Прием фукоксантина значительно подавлял генерацию активных форм кислорода, снижал уровень макулодистрофии и увеличивал скорость митохондриального метаболизма при повреждениях клеток, вызванных окислительным стрессом [11, 12].

Сейчас большое внимание уделяется выяснению молекулярных механизмов геропротекторной активности фукоксантина, которая возможна благодаря секвенированию общей РНК. Об этом свидетельствует исследование новосибирских ученых [3,5].

Мух дрозофил начиная с первого дня жизни содержали на дрожжевой среде, кормили дрожжевой массой с фукоксантином в концентрации 1 мкМ. Согласно предыдущим исследованиям дозировка 1 мкМ является наиболее удачной, так как при использовании 1 мкМ фукоксантина был получен более выраженный геропротекторный эффект, по сравнению с дозировкой 0,3 и 0,5 мкМ. Контрольная группа получала дрожжевую пасту без фукоксантина. Мух пересаживали на свежую среду дважды в неделю [5].

С помощью секвенирования РНК были получены профили экспрессии 12 тысяч генов. В результате проведенного исследования было выявлено 57 генов, которые дают достоверную реакцию в ответ на обработку фукоксантином. Стоит заметить, что влияние фукоксантина на уровень экспрессии генов у старых мух значительно выше, чем у молодых. Что может четко свидетельствовать о наличии геропротекторного действия фукоксантина [3, 5].

Среди представленных молекулярных путей, индуцированных реакцией с фукоксантином, наблюдались положительные результаты, связанные с продолжительностью жизни, включая МАРК и сигнальные пути Hippo. После проведенных исследований с участием дрозофилы было выяснено, что фукоксантин способен увеличивать продолжительность жизни. Описываются положительные эффекты на локомоторные функции, активацию экспрессии генов стрессоустойчивости у дрозофилы [3].

Поэтому есть основания судить, что фукоксантин на организменном уровне увеличивает продолжительность жизни, что связывается с дифференциальной экспрессией генов и изменением активности молекулярных путей [3].

Для оценки влияния фукоксантина на продолжительность жизни дрозофилы получали 1 мкМ препарата, что приводило к увеличению средней продолжительности жизни самцов дрозофилы на 14,9 % и самок на 6,2 % по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечение [3].

Так как достоверно известно, что у *Drosophila melanogaster* 70 % генов имеют половую диморфную экспрессию, утверждение о том, что такое различие в эффекте продолжительности жизни заключается в генах, сцепленных с полом, нет оснований [7, 13].

Процесс старения и физиологическое здоровье непосредственно связано с размножением, устойчивостью к стрессу, фертильностью, параметрами сна и отдыха, а также функциями желудочно-кишечного тракта [3, 5, 8]. Все эти аспекты оценивались авторами статьи для выявления полного спектра свойств фукоксантина как геропротектора.

Для оценки плодовитости самок разного возраста содержали с молодыми самцами для спаривания в течение 24 часов. Для объективной оценки изменений плодовитости и фертильности один раз в неделю велся подсчет количества яиц, отложенных самками за 24 часа. Для оценки фертильности подсчитывалось количество взрослых мух, развившихся через 10–15 дней после вылупления. Всего было оценено 50 самок для каждого экспериментального критерия [3]. У самок, получавших фукоксантин, наблюдалось значительное увеличение соотношения между фертильностью и плодовитостью. Установлен стимулирующий эффект в дозе 1 мкМ фукоксантина на плодовитость [3].

В качестве физиологического маркера старения дрозофилы оценивалась кишечная проницаемость. Функцию кишечной проницаемости оценивали у 10-недельных дрозофил. Контрольная и экспериментальная группы выдерживались на

окрашенной среде в течение 16 часов. Окрашенная среда была изготовлена на основе дрожжевой среды с применением 2,5%-го метиленового синего. Мухи с повышенной кишечной проницаемостью окрашивались в синий цвет. Несмотря на геропротекторное действие фукоксантина у обоих полов, значительное улучшение барьерной функции кишечника наблюдалось только у самцов дрозофилы. Поскольку повышение проницаемости кишечника сопровождается высоким риском смерти, полученный результат может свидетельствовать о большей продолжительности жизни у самцов [3, 7].

Динамику возрастзависимых изменений локомоторной активности оценивали у дрозофил разного возраста (1, 4, 6 недель). Было установлено, что фукоксантин увеличивал суточную активность молодых самцов на 10 % и снижал активность взрослых особей на 13 %. Также отмечено, что фукоксантин увеличивает продолжительность периодов медленного сна в течение всего ночного времени [3, 7]. Преодоление возрастных нарушений сна является одним из критериев улучшения качества и продолжительности жизни.

Наиболее значимым фактором в старении организма является стресс. Влияние фукоксантина на выживаемость мух в условиях окислительного стресса и в условиях гипертермии также были оценены [3].

Для сравнения динамики выживания мух, обработанных фукоксантином, были построены линии регрессии по средней степени выживания для обеих экспериментальных групп в каждой возрастной группе. Как в контрольной, так и в экспериментальной группах наблюдалась высокая отрицательная зависимость между стрессоустойчивостью и возрастом [5].

Полученный результат объясняется возрастным снижением физиологических функций и снижением стрессоустойчивости. Несмотря на то что фукоксантин изменял смертность мух в стрессовых условиях, этот результат не был регулярным. Поэтому был сделан вывод, что фукоксантин не влияет на возрастное снижение стрессоустойчивости у дрозофил [3]. В некоторых исследованиях все же говорится о влиянии фукоксантина на устойчивость к окислительному стрессу, но при этом его влияние на устойчивость мух к голоданию и гипертермии незначительно [3, 5, 13].

Транскрипторный анализ проясняет молекулярные механизмы действия фукоксантина на всех уровнях организации [3, 5]. Несмотря на то что геропротекторный эффект не имеет зависимости от пола, у самцов он вызывал дифференциальную экспрессию большего числа генов, чем у самок. У самцов фукоксантин оказывает наиболее выраженный эффект на экспрессию генов репли-

кации ДНК, метаболические пути, окислительное фосфорилирование.

Согласно транскрипторному анализу можно предположить связь геропротекторного эффекта с дифференциальной экспрессией генов, участвующих в регуляции продолжительности жизни, аутофагии, гликолиза, процессов трансляции, а также с процессами окислительного фосфорилирования, апоптоза, иммунного ответа на повреждение структуры ДНК [3, 5].

В изучении геропротекторной функции фукоксантина огромную роль играет транскрипторный анализ, именно благодаря ему мы можем наиболее детально изучить молекулярные механизмы действия фукоксантина на уровне всего организма. Эффект продления жизни не зависел от пола, но у самцов дрозофилы фукоксантин вызывал выраженную дифференциальную экспрессию большего числа генов. Проведенное исследование доказывает влияние фукоксантина на экспрессию генов, участвующих в сигнальных путях [5].

В других исследованиях были предприняты попытки оценить показатели экспрессии генов под влиянием высококачественной диеты. Самцы и самки дрозофилы, получавшие диету, демонстрировали наиболее выраженную экспрессию генов по сравнению с дрозофилами, питающимися низкокачественно [13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Секвенирование общей РНК позволяет сделать вывод о влиянии фукоксантина на экспрессию генов, вовлеченных в важнейшие процессы, включая путь регуляции продолжительности жизни, аутофагию, гликолиз, апоптоз, иммунный ответ, нейрогенез. Среди выявленных молекулярных путей наиболее активно на влияние фукоксантина отвечали пути, связанные с продолжительностью жизни.

Из этого следует, что геропротекторное действие фукоксантина на весь организм связано непосредственно с дифференциальной экспрессией генов и изменениями активности молекулярных путей. В ходе исследования также было выяснено, что при транскрипторном анализе эффектов фукоксантина очевидна активация механизмов, связанных с гормезисом.

Исследования показали потенциал фукоксантина в качестве терапевтического препарата для лечения заболеваний, непосредственно связанных с процессом старения. Однако несмотря на отсутствие токсического действия фукоксантина в исследованиях на лабораторных животных, необходимы клинические испытания для определения безопасности потребления фукоксантина человеком.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Liu M., Li W., Chen Y. et al. Fucoxanthin: A promising compound for human inflammation-related diseases. *Life Sci.* 2020;255:117850. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117850>.
2. Khaw Y.S., Yusoff F.Md., Tan H.T. et al. The Critical Studies of Fucoxanthin Research Trends from 1928 to June 2021: A Bibliometric Review. *Mar Drugs.* 2021;19(11):606. <https://doi.org/10.3390/md19110606>.
3. Guvatova Z., Dalina A., Pudova E. et al. Protective effects of carotenoid fucoxanthin in fibroblasts cellular senescence. *Mech Ageing Dev.* 2020;189:111260. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111260>

4. Galasso C, Corinaldesi C, Sansone C. Carotenoids from marine organisms: biological functions and industrial applications. *Antioxidants* (Basel). 2017;6(4):96. <https://doi.org/10.3390/antiox6040096>.
5. Moskalev A, Shaposhnikov M, Zemskaya N. et al. Transcriptome analysis reveals mechanisms of geroprotective effects of fucoxanthin in *Drosophila*. *BMC Genomics*. 2018;19(3):77. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4471-x>.
6. Muradian K, Vaiserman A, Min K.J., Fraifeld V.E. Fucoxanthin and lipid metabolism: a minireview. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:891–897. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.05.010>.
7. Lashmanova E., Proshkina E., Zhikrivetskaya S. et al. Fucoxanthin increases lifespan of *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. *Pharmacol Res*. 2015;100:228–241. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.08.009>.
8. D’Orazio N, Gemello E, Gammone M.A. et al. Fucoxanthin: a treasure from the sea. *Mar Drugs*. 2012;10:604–616. <https://doi.org/10.3390/md10030604>.
9. Fomenko A, Baranova A, Mitnitsky A. et al. Biomarkers of human aging. SPb: Publishing House «European House»; 2016. 264 c.
10. Peng J, Yuan J.P, Wu C.F, Wang J.H. Fucoxanthin, a marine carotenoid present in brown seaweeds and diatoms: metabolism and bioactivities relevant to human health. *Mar Drugs*. 2011;9(10):1806–1828. <https://doi.org/10.3390/md9101806>.
11. Chen S.J., Lin T.B., Peng H.Yu. et al. Cytoprotective potential of fucoxanthin in oxidative stress-induced age-related macular degeneration and retinal pigment epithelial cell senescence in vivo and in vitro. *Mar Drugs*. 2021;19(2):114. <https://doi.org/10.3390/md19020114>.
12. Jung H.A., Ali M.Y., Choi R.J. et al. Kinetics and molecular docking studies of fucosterol and fucoxanthin, BACE1 inhibitors from brown algae *Undaria pinnatifida* and *Ecklonia stolonifera*. *Food Chem Toxicol*. 2016;89:104–111. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.01.014>.
13. Jin Y, Qiu S, Shao N, Zheng J. Fucoxanthin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) synergistically promotes apoptosis of human cervical cancer cells by targeting PI3K/Akt/NF-kappaB signaling pathway. *Med Sci Monit*. 2018;24:11–18. <https://doi.org/10.12659/msm.905360>.
14. Maeda H, Fukuda S, Izumi H, Saga N. Anti-oxidant and fucoxanthin contents of brown alga *Ishimozuku* (*Sphaerotrichia divaricata*) from the West Coast of Aomori, Japan. *Mar Drugs*. 2018;16(8):255. <https://doi.org/10.3390/md16080255>.
15. Martins I, Galluzzi L, Kroemer G. Hormesis, cell death and aging. *Aging*. 2011;3(9):821–282. <https://doi.org/10.18632/aging.100380>.
16. Chen S.J., Lee C.J., Lin T.B. et al. Protective effects of fucoxanthin on ultraviolet B-induced corneal denervation and inflammatory pain in a rat model. *Mar Drugs*. 2019;17(3):152. <https://doi.org/10.3390/md17030152>.
17. Wang J., Ma Y., Yang J. et al. Fucoxanthin inhibits tumour-related lymphangiogenesis and growth of breast cancer. *J Cell Mol Med*. 2019;23(3):2219–2229. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14151>.
18. Bae M., Kim M.B., Park Y.K., Lee J.Y. Health benefits of fucoxanthin in the prevention of chronic diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020;1865(11):158618. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158618>.
19. Maeda H. Nutraceutical effects of fucoxanthin for obesity and diabetes therapy: a review. *J Oleo Sci*. 2015;64(2):125–132. <https://doi.org/10.5650/jos.ess14226>.
20. Chang Y.H., Chen Y.L., Huang W.C., Liou C.J. Fucoxanthin attenuates fatty acid-induced lipid accumulation in FL83B hepatocytes through regulated Sirt1/AMPK signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(1):197–203. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.022>.
21. Sun X, Zhao H, Liu Z. et al. Modulation of gut microbiota by fucoxanthin during alleviation of obesity in high-fat diet-fed mice. *J Agric Food Chem*. 2020;68(18):5118–5128. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01467>.
22. Miyashita K, Beppu F, Hosokawa M., Wang S. Nutraceutical characteristics of the brown seaweed carotenoid fucoxanthin. *Arch Biochem Biophys*. 2020;686:108364. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108364>.
23. Maeda H., Kanno S., Kodate M. et al. Fucoxanthinol, metabolite of fucoxanthin, improves obesity-induced inflammation in a dipocyte cells. *Mar Drugs*. 2015;13(8):4799–4813. <https://doi.org/10.3390/md13084799>.
24. Zhang L, Wang H, Fan Y. et al. Fucoxanthin provides neuroprotection in models of traumatic brain injury via the Nrf2-ARE and Nrf2- autophagy pathways. *Sci Rep*. 2017;7:46763. <https://doi.org/10.1038/srep46763>.
25. Lin J., Huang L., Yu J. et al. Fucoxanthin, a marine carotenoid, reverses scopolamine-induced cognitive impairments in mice and inhibits acetylcholinesterase in vitro. *Mar Drugs*. 2016;14(4):67. <https://doi.org/10.3390/md14040067>.
26. Yu J., Lin J.J., Yu R. et al. Fucoxanthin prevents H2O2-induced neuronal apoptosis via concurrently activating the PI3-K/Akt cascade and inhibiting the ERK pathway. *Food Nutr*. 2017;61(1):1304678. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1304678>.
27. Yu J., Lin J.J., Yu R. et al. Fucoxanthin prevents H2O2-induced neuronal apoptosis via concurrently activating the PI3-K/Akt cascade and inhibiting the ERK pathway. *Food Nutr Res*. 2017;61(1):1304678. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1304678>.
28. Lin J., Yu J., Zhao J. et al. Fucoxanthin, a marine carotenoid, attenuates β -amyloid oligomer-induced neurotoxicity possibly via regulating the PI3K/Akt and the ERK pathways in SH-SY5Y cells. *Oxidative Med Cell Longev*. 2017;2017:6792543. <https://doi.org/10.1155/2017/6792543>.
29. Wang X., Cui Y.J., Qi J. et al. Fucoxanthin exerts cytoprotective effects against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in L02 cells. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1085073. <https://doi.org/10.1155/2017/6792543>.
30. Jin X, Zhao T, Shi D. et al. Protective role of fucoxanthin in diethyl- nitrosamine induced hepatocarcinogenesis in experimental adult rats. *Drug Dev Res*. 2019;80(2):209–217. <https://doi.org/10.1002/ddr.21451>.
31. Mei C., Zhou S., Zhu L. et al. Antitumor effects of *Laminaria* extract fucoxanthin on lung cancer. *Mar Drugs*. 2017;15(2):39. <https://doi.org/10.3390/md15020039>.

Сведения об авторах

Д. Ю. Гребнев – доктор медицинских наук;
И. Ю. Маклакова – доктор медицинских наук;
Д. И. Титова – студентка;
Н. С. Пермяков – студент.

Information about the authors

D. Yu. Grebnev – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
I. Yu. Maklakova – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
D. I. Titova – Student;
N. S. Permyakov – Student.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.
Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие. Не требуется.
Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 26.05.2022; одобрена после рецензирования 22.07.2022; принята к публикации 26.09.2022.
The article was submitted 26.05.2022; approved after reviewing 22.07.2022; accepted for publication 26.09.2022.