

М.Д. Анферова¹, А.А. Морозова¹, Д.Ю. Гребнев^{1,2},
И.Ю. Маклакова^{1,2}, А.С. Бугаков¹

ФУКОКСАНТИН ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

²ГАУЗ СО «Центр специализированных видов медицинской помощи
«Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. В данной статье рассматривается действие природного каротиноида фукоксантина в качестве антиоксиданта и противовоспалительного средства, влияющего на индукцию термогенеза в митохондриальном гомеостазе, изменение липидного метаболизма, усиление противовоспалительной, антиоксидантной и антифиброгенной активности для предотвращения развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), а также лечения и профилактики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). **Цель исследования** – обобщение и анализ данных о механизмах действия фукоксантина при НАЖБП. **Материал и методы.** Представлен анализ публикаций научных исследований, размещенных в базах данных PubMed, E-Library, а также обзор научной литературы за период с 2014 по 2024 год. Приоритет отдавался статьям, в которых были представлены данные о терапии НАЖБП с использованием природных каротиноидов (фукоксантина). **Результаты.** Фукоксантин, оказывая влияние на липидный обмен, регулирует сигнальные пути, связанные с НАЖБП; индуцирует экспрессию UCP1 в белой жировой ткани, увеличивая термогенный эффект и уменьшая накопление жира, повышает экспрессию PGC-1 и β 3Ad, препятствуя развитию ожирения. Путём активации АМПК фукоксантин влияет на факторы транскрипции, регулирующие липидный обмен в гепатоцитах, а также играет важную роль в подавлении трёх основных воспалительных сигнальных путей: NF- κ B, MAPK и AKT, способствующую облегчению воспаления печени и улучшению ее гистопатологии. Фукоксантин активирует сигнальный путь NRF2 и АМПК, предотвращает окислительное повреждение, оказывает антифиброзный эффект. **Заключение.** Фукоксантин не только оказывает благотворное влияние на НАЖБП, но и способствует профилактическому действию, а также предотвращает ее развитие в НАСГ посредством фиброза.

Ключевые слова: фукоксантин, НАЖБП, НАСГ, фиброз

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Морозова Анастасия Андреевна

nastyamorozova04@yandex.ru

Дата поступления: 11.09.2024

Образец цитирования: Анферова М.Д., Морозова А.А., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Бугаков А.С. Фукоксантин при неалкогольной жировой болезни печени. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 5, с. 528–539, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-5-528-539

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – гетерогенное заболевание с весьма вариабельными молекулярными механизмами [1, 2]. В настоящее время является наиболее распространенной формой хронического заболевания печени и представляет собой серьезную и растущую клиническую проблему [3, 4].

На сегодняшний день не существует одобренных препаратов для лечения пациентов с жировой болезнью печени, а стратегии клинического ведения в основном основаны на модификации диеты, физической активности и образа жизни, а также на коррекции гипергликемии, инсулинорезистентности и гиперлипидемии, которые являются метаболическими нарушениями, связанными с НАЖБП [3, 5].

НАЖБП может прогрессировать от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и фиброза печени, представляющего собой следствие некроза паренхиматозных клеток органа и скопления соединительной ткани, приводящего к структурным повреждениям и функциональной недостаточности. Фиброз печени может перерасти в цирроз, серьезно нарушая нормальную функцию органа [6].

Активация звездчатых клеток печени (HSC – Hepatic stellate cells) является важным процессом в развитии фиброза печени. Повреждение гепатоцитов с последующим выделением факторов роста, провоспалительных цитокинов и АФК приводит к активации и дифференцировке перисинусоидальных клеток печени Ито в миофибробласты, которые играют основную роль в развитии фиброза печени, отвечая за синтез избыточного количества компонентов соединительной ткани, матриксной металлопротеиназы-1 (TIMP-1 – Metalloproteinase inhibitor 1) и трансформирующего фактора роста β (TGF- β – Transforming growth factor β). В ранее проведенном исследовании [7] было установлено снижение уровня этих показателей при применении фукоксантина, а также выявлено, что ингибирование TGF- β приводит к снижению количества активированных миофибробластов в печени. Следовательно, фукоксантин проявляет антифиброгенную активность, предотвращая развитие НАСГ.

Фукоксантин влияет на уровень внутриклеточных ферментов АЛТ и АСТ, которые являются важными индикаторами повреждения гепатоцитов [8]. Jiena Ye и другие в ходе своего исследования показали, что фукоксантин оказывает значительное репаративное действие против повреждения клеток, вызванного свободными жирными кислотами (СЖК). В сыворотке крови животных с фиброзом печени, получавших фукоксантин, было значительно снижено содержание общего холестерина и триглицеридов (ТГ), что согласуется с результатами, которые были получены при окрашивании гистологических препаратов печени [2]. Так, фукоксантин может эффективно ослаблять индуцированное СЖК отложение липидов в клетках печени.

α -глюкозидаза и α -амилаза являются ферментами, обеспечивающими расщепление крахмала и всасывание глюкозы, что делает их ключевой целью исследований по лечению постпрандиальной гипергликемии [9]. Прием фукоксантина способствует снижению риска развития диабета у людей с ожирением, ингибируя α -амилазу и α -глюкозидазу и улучшая активность глюкозооксидазы, как было продемонстрировано на клетках 3T3-L1 (субклональной клеточной линии, полученной из оригинальной линии клеток 3T3 Swiss albino).

Противодиабетическое действие фукоксантина было показано на модели мышей с ожирением. Они получали диету с высоким содержанием жиров, с последующим кормлением пищей, богатой фукоксантином. В результате наблюдалось снижение прироста массы тела и изменение уровней глюкозы и инсулина в крови. Также выяснилось, что кормление мышей комбинацией фукоксантина с рыбьим жиром подавляет увеличение массы белой жировой ткани (WAT – white adipose tissue) по сравнению с теми, кто получал только фукоксантин [10]. Исследование Grasa-López A и др. с использованием модели на мышах дополнительно доказало, что фукоксантин снижает массу WAT, снижает уровень триацилглицеридов и повышает уровень холестерина ЛПВП в сыворотке [11]. Были обнаружены и другие полезные эффекты применения фукоксантина: улучшение резистентности к инсулину, снижение артериального давления, увеличение экспрессии и снижение уровня адипонектина в сыворотке, а также снижение экспрессии лептина [11].

Цель исследования – обобщение и анализ данных о механизмах действия фукоксантина при неалкогольной болезни печени.

Представлен анализ публикаций научных исследований, размещенных в базах данных PubMed, E-Library, а также обзор научной литературы за период с 2014 по 2024 год. Приоритет отдавался статьям, в которых были представлены данные о терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с использованием природных каротиноидов (фукоксантина).

Результаты и обсуждение

1. Фармакокинетика и фармакодинамика.

Фукоксантин – это ксантофилл, природный пигмент из группы каротиноидов, содержащийся в основном в бурых водорослях и действующий как фотосинтетический пигмент [12].

Фукоксантин характеризуется небольшой молекулярной массой, химически активен и легко окисляется. В его структуру входит алленовая связь, обладающая антиоксидантными свойствами [13-15].

Фукоксантин гидролизуется до фукоксантинола в желудочно-кишечном тракте под действием липазы и холестеринэстеразы и превращается в печени в амарооциаксантин А, для которого в качестве кофактора требуется НАДФ+ [15]. Процентное содержание фукоксантина, фукоксантинола и амарооциаксантина А в жировой ткани составляет 13%, 32% и 55% соответственно [14].

Фукоксантин не токсичен для клеток кожи, печени, почек, селезенки и ткани гонад, что было подтверждено в ходе нескольких тестов: однократное введение фукоксантина в дозе 1000 и 2000 мг/кг мышам ICR не показало смертности и каких-либо отклонений у животных, как и повторное введение дозы 500 и 1000 мг/кг в течение 30 дней [16]; однократное пероральное применение фукоксантина в дозе 200 мг/кг массы тела крысам также не выявило токсичности; одобрен для нанесения на кожу человека в концентрации 0,5% по массе [17].

Таким образом, введение фукоксантина признано безопасным, а его физиологическая активность имеет большой потенциал. Однако из-за наличия большого количества ненасыщенных связей фукоксантин довольно нестабилен [13].

Роль фукоксантина при НАЖБП проявляется в нескольких механизмах, таких как индукция термогенеза в митохондриальном гомеостазе, изменение липидного обмена, усиление противовоспалительной и антиоксидантной активности, а также антифиброгенная активность, предотвращающая развитие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

2. Влияние фукоксантина на липидный обмен.

Основным изменением липидного обмена при НАЖБП является усиление липогенеза [18], а за счет увеличения содержания жирных кислот в печени и подавления β -окисления возникает стеатоз печени, при котором накапливается внутрпеченочный жир, составляющий более 5% массы органа [19].

Фукоксантин уменьшает повреждение печени, вызванное накоплением избыточного жира, регулируя сигнальные пути, связанные с НАЖБП [13]. Он препятствует развитию ожирения в основном за счет индукции термогенеза через митохондриальный разобщающий белок 1 (UCP1 – Uncoupling protein 1) [14, 20].

Обычно UCP1 экспрессируется только в бурой жировой ткани (BAT – brown adipose tissue), являясь основной молекулой, обеспечивающей метаболическое выделение тепла. Повышенная экспрессия UCP1 приводит к усилению термогенеза для избежания чрезмерного накопления жира [13]. Фукоксантин индуцирует экспрессию UCP1 в белой жировой ткани [14], что вызывает такое явление, как потемнение, при котором белая жировая ткань меняется по фенотипу на бурую. В ходе потемнения увеличивается термогенный эффект в белой жировой ткани, способствуя уменьшению её количества, и, как следствие, уменьшению накопления жира.

Фукоксантин также повышает экспрессию β 3-адренергического рецептора (β 3Ad – β 3-adrenergic receptor) и гамма-коактиватора 1 рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC-1 – PPAR gamma (PPAR γ) Coactivator-1) [14]. β 3Ad – метаболический рецептор в жировой ткани, усиливающий липолиз и термогенез [21], а PGC-1 – кофактор транскрипции, играющий роль в регуляции клеточного метаболизма. PGC-1 и β 3Ad стимулируют адаптивный термогенез и митохондриальный биогенез, что способствует активности против ожирения в отношении НАЖБП.

Фукоксантин снижает активность липогенеза в печени и повышает активность β -окисления жирных кислот, действуя за счет активации сигнального пути аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМПК – AMP-Activated Protein Kinase). Сигнальный путь АМПК усиливает окисление жирных кислот в печени, одновременно снижая синтез холестерина и триглицеридов, посредством подавления ацетил-КоА-карбоксилазы, тем самым ингибируя синтазу жирных кислот (FAS – Fatty acid synthesis) и уменьшая накопление липидов в гепатоцитах [22]. Специфическая для печени активация АМПК делала мышей устойчивыми к увеличению веса и снижала общий уровень накопления

липидов [23].

Фукоксантин путём активации АМПК влияет на факторы транскрипции, регулирующие липидный обмен в гепатоцитах. Происходит подавление экспрессии стеролрегулирующего элемент-связывающий фактора транскрипции 1 (SREBP-1c – Sterol regulatory element binding protein-1c) и повышение уровня рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором альфа (PPAR α – Peroxisome proliferator-activated receptor α) [2].

SREBP-1C является одним из основных факторов транскрипции, участвующих в синтезе липидов *de novo* (от лат. «из нового»), который влияет на НАЖБП через рецептор ядерного фактора транскрипции фарнезоида X (FXR – Farnesoid X receptor). Активация SREBP-1C увеличивает скорость синтеза жирных кислот, приводя к усилению липогенеза, инактивация же его может снизить уровень триглицеридов до 50% в мышинной модели [24]. Было установлено, что фукоксантин подавляет SREBP-1C и, как следствие, снижает липогенез, благотворно влияя на лечение НАЖБП.

Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR – Peroxisome proliferator-activated receptor) являются транскрипционными факторами, имеющими тканеспецифический характер экспрессии и регулирующими углеводный и липидный обмены. PPAR- α в основном экспрессируется в ВАТ и печени и регулирует липидный обмен. PPAR- β регулирует окислительный метаболизм (β -окисление жирных кислот). PPAR- γ в основном экспрессируется в жировых тканях и макрофагах, регулируя адипогенез и хранение жирных кислот в виде триацилглицерина, что тесно связано с избытком питательных веществ и ожирением [25]. Фукоксантин, действуя путем усиления β -окисления жирных кислот и снижения накопления липидов в печени, повышает регуляцию PPAR- α и PPAR- β , одновременно подавляя PPAR- γ , что благоприятно сказывается в отношении лечения НАЖБП [26].

3. Противовоспалительная активность фукоксантина.

На прогрессирование НАЖБП влияет баланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами. Активация синтеза цитокинов приводит к возникновению стеатоза и развитию воспаления [27], которое при НАЖБП характеризуется синтезом нескольких цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6 – Interleukin 6), интерлейкин-1 β (IL-1 β – Interleukin 1 β) и Фактор некроза опухоли α (TNF- α – Tumor necrosis factor - α). Это было установлено в исследованиях *in vivo* на мышинных моделях НАЖБП, одно из которых привело к повышению уровня TNF- α в печени [28], а другое исследование с использованием мышинной модели NAFLD-HFD (High-fat Diet Induced NAFLD) (НАЖБП, вызванная диетой с высоким содержанием жиров) показало значительное повышение уровней АСТ, ЦФ, лептина, холестерина, триглицеридов, TNF- α и TGF- β [29], что подтверждает факт активации синтеза цитокинов при НАЖБП.

Фукоксантин проявляет противовоспалительную активность путем модуляции сигнальных путей PPAR, контролирующих воспаление и иммунный ответ через регуляцию макрофагов [14]. Потребление мышами модели HFD препаратов с добавлением фукоксантина привело к подавлению IL-1 β , TNF- α , циклооксигеназы 2 (COX-2 – Cyclooxygenase-2) и индуцируемой изоформы синтазы оксида азота (iNOS – Nitric oxide synthase) [30], а также провоспалительных факторов, таких как NO, PGE 2, IL-1 β , TNF- α и IL-6, через сигнальные пути ядерного фактора каппа В (NF- κ B – Nuclear Factor Каппа В) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК – Mitogen-activated protein kinase) [31]. Прием фукоксантина на модели мышей КК-А (эти мыши широко используются в качестве экспериментальной модели сахарного диабета 2 типа) позволил снизить экспрессию воспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (Mcp-1 – Monocyte chemoattractant protein 1) [2].

Фукоксантин подавляет сигнальные пути NF- κ B, МАРК и АКТ в ответ на воспаление [32]. Кроме этого, экспрессия белков сигнального пути Toll-подобный рецептор 4 (TLR4 – Toll-like receptor 4) значительно ингибировалась при лечении фукоксантином [2].

4. Антиоксидантная активность фукоксантина.

При НАЖБП избыток АФК влияет на перекисное окисление липидов и ухудшает митохондриальное и пероксисомальное окисление жирных кислот, что приводит к высвобождению воспалительных цитокинов. Накопление липидов в печени также может вызвать окислительный стресс, изменяя активность, функцию митохондрий и нарушая антиоксидантную систему. Так, окислительный стресс

может быть фактором воспалительного прогрессирования стеатоза [27].

Фукоксантин обладает уникальными свойствами каротиноида, проявляющего антиоксидантную активность [33, 34]. Добавление фукоксантина к культуре клеток PC12 (клеточная линия, полученная из феохромоцитомы мозгового вещества надпочечников крысы) уменьшало образование АФК [30].

Добавление фукоксантина в рацион питания мышей модели КК-А с диабетом/ожирением уменьшало окислительный стресс путем облегчения липолиза и подавления липогенеза посредством пути сиртуин1/аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (Sirt1/AMPK – histone/protein deacetylase SIRT1, AMP-activated protein kinase) в нагруженных липидами гепатоцитах [22].

Антиоксидантная активность фукоксантина тесно связана с сигнальным путем связанного с ядерным фактором эритроида 2 фактор 2 (NRF2 – Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) и AMP-активируемой протеинкиназой (AMPK – AMP-activated protein kinase). Фукоксантин активирует сигнальные пути NRF2 и AMPK, снижая окислительный стресс [35, 36]. Основным механизмом этого эффекта является стимуляция аутофагии клеток печени.

Фукоксантин также предотвращает окислительное повреждение, увеличивая выработку восстановленного глутатиона в клетках. Этот процесс опосредован усилением связывания транскрипционного фактора NRF2 с элементом антиоксидантного ответа (ARE – antioxidant response elements) в промоторе, чтобы активировать транскрипцию его гена-мишени.

Когда клетки подвергаются атаке АФК, NRF2 проникает в ядро [37], где инициирует экспрессию антиоксидантных ферментов, таких как каталитическая субъединица глутамат-цистеинлигазы (GCLC – Glutamate-cysteine ligase catalytic subunit); глутатионсинтетазы (GSS – Glutathion synthetase); NAD (P) H дегидрогеназа [хинон] 1 (NAD(P)H dehydrogenase [quinone] 1), фермент, который у человека кодируется геном NQO1; гемоксигеназа 1-го типа (HO-1 – Heme oxygenase-1); регуляторная субъединица глутамат-цистеинлигазы (GCLM – Glutamate-cysteine ligase regulatory subunit).

GCLC и GSS могут катализировать синтез GSH для защиты клеток от окислительного стресса. В клетках, обработанных фукоксантином, способность NRF2 связываться с последовательностью ARE увеличивается, что приводит к усилению транскрипционной активности NRF2 и способствует высвобождению NRF2 из Келч-подобного ECH-ассоциированного белка 1 (KEAP-1 – Kelch-like ECH-associated protein 1) и его транслокации в ядро для взаимодействия с последовательностью ARE [38].

Фукоксантин также может эффективно предотвращать окислительное повреждение клеток HepG2 (клеточная линия рака печени человека), вызванное арахидоновой кислотой (АК) и железом, а также снижать уровень оксидов и воспаления в печени [36].

Избыток АК индуцирует чрезвычайно высокие уровни клеточных и митохондриальных АФК. Предварительная обработка фукоксантином блокировала способность АК и железа вызывать вредные эффекты в HepG2 и вызывала значительное увеличение фосфорилирования некоординированных 51-подобных киназ 1 (ULK1 – Uncoordinated-51-like kinases 1), играющих решающую роль в аутофагии, а также экспрессии маркера аутофагии беклина-1. Эти результаты продемонстрировали, что фукоксантин индуцировал аутофагию в гепатоцитах путем активации оси AMPK-Ulk1-mTORC1 (AMP-activated protein kinase; Uncoordinated-51-like kinases 1; mTORC1, состоящий из белкового комплекса mTOR, связанного с регуляцией белка mTOR (raptor), с белком SEC13 8 (MLST8), PRAS40 и DEPTOR) и усиливал фосфорилирование AMPK, его нижележащей мишени Ацетил-КоА карбоксилазы (ACC – Acetyl-CoA carboxylase) и печеночной киназы В1 (LKB1 – liver kinase B1). Эти эффекты ингибировали выработку АФК и митохондриальную дисфункцию, облегчая окислительный стресс и защищая гепатоциты [13].

5. Антифибротическая активность фукоксантина.

Антифиброгенная активность фукоксантина осуществляется главным образом за счет ингибирования TGF- β 1. Одним из сигнальных путей, связанных с TGF- β 1, является сигнальный путь SMAD. Прием фукоксантина ингибировал TGF- β 1 и изменял TGF- β 1-зависимые сигнальные пути SMAD, MAPK и путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K – Phosphoinositide 3-kinases)/ протеинкиназа В (Akt) (protein kinase B) [39].

Фукоксантин продемонстрировал синергический эффект с специфическим ингибитором SMAD3 (SIS3 – Specific inhibitor of SMAD3) в подавлении экспрессии фиброгенных генов. Его антифиброгенная активность дополнительно объясняется репрессией уровней мРНК НАДФН-оксидазы 4 (NOX4), что предотвращает накопление АФК с помощью TGF β 1 [40].

Заключение

Фукоксантин имеет огромное значение в лечении и профилактике НАЖБП: регулирует сигнальные пути, связанные с НАЖБП; индуцирует экспрессию UCP1 в белой жировой ткани, увеличивая термогенный эффект и уменьшая накопление жира. Фукоксантин повышает экспрессию PGC-1 и $\beta 3Ad$, препятствуя развитию ожирения, а путём активации АМПК влияет на факторы транскрипции, регулирующие липидный обмен в гепатоцитах. Фукоксантин подавляет экспрессию SREBP-1c, тем самым снижая скорость синтеза жирных кислот, и повышает уровень PPAR α , способствуя усилению β -окисления жирных кислот и подавлению накопления липидов в виде триацилглицеринов в печени.

Природный каротиноид ингибирует основные воспалительные сигнальные пути: NF- κ B, MAPK и АКТ. Активирует сигнальный путь NRF2 и АМПК, предотвращает окислительное повреждение. Посредством индуцирования аутофагии в гепатоцитах путем активации оси АМПК-Ulk1-mTORC1 и усиления фосфорилирование АМПК происходит ингибирование выработки АФК и митохондриальной дисфункции, что облегчает окислительный стресс и защищает гепатоциты.

Фукоксантин способствует профилактическому действию НАЖБП, предотвращает ее развитие в НАСГ посредством фиброза, что связано с остановкой экспрессии генов, способствующих фиброзу, индуцированной TGF- β 1, путем ингибирования активации SMAD3 и покоящихся звездчатых клеток печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федоров И.Г., Тоголян Г.Г., Ильченко Л.Ю., Косюра С.Д., Осканова Р.С. Неалкогольная жировая болезнь печени: г. Москва: Методические рекомендации ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 2015. – 5 с.
2. Ye J, Zheng J, Tian X; et al. Fucoxanthin Attenuates Free Fatty Acid-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Regulating Lipid Metabolism/Oxidative Stress/Inflammation via the AMPK/Nrf2/TLR4 Signaling Pathway. *Mar Drugs*. 2022, Vol. 20 (4), pp. 225. DOI: 10.3390/md20040225
3. Ferramosca A, Di Giacomo M, Zara V. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: New insights and updates. *World J Gastroenterol*. 2017, Vol. 23 (23), pp. 4146-4157. DOI: 10.3748/wjg.v23.i23.4146
4. Liu J, Ayada I, Zhang X, et al. Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022, Vol. 20 (3), pp. 573-582. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.02.030
5. Ayob N, Muhammad Nawawi KN, Mohamad Nor MH, et al. The Effects of Probiotics on Small Intestinal Microbiota Composition, Inflammatory Cytokines and Intestinal Permeability in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*. 2023, Vol. 11 (2), pp. 640. DOI: 10.3390/biomedicines11020640
6. Kumar S, Duan Q, Wu R, Harris EN, Su Q. Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021, Vol. 176, pp. 113869. DOI: 10.1016/j.addr.2021.113869
7. Слаутин В.Н., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Базарный В.В., Валамина И. Е. Антифибротическое действие фукоксантина при тетрахлорметан-индуцированном фиброзе печени. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023, Vol. 671 (2), pp. 86-93. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.86-93
8. Sayuti NH, Muhammad Nawawi KN, Goon JA, Mokhtar NM, Makpol S, Tan JK. A Review of the Effects of Fucoxanthin on NAFLD. *Nutrients*. 2023, Vol. 15 (8), pp. 1954. DOI: 10.3390/nu15081954
9. Kawee-Ai A., Kim A.T., Kim S.M. Inhibitory activities of microalgal fucoxanthin against alpha-amylase, alpha-glucosidase, and glucose oxidase in 3T3-L1 cells linked to type 2 diabetes. *J. Oceanol. Limnol*. 2019, Vol. 37, pp. 928–937. DOI: 10.1007/s00343-019-8098-9
10. Wan-Loy C, Siew-Moi P. Marine Algae as a Potential Source for Anti-Obesity Agents. *Mar Drugs*. 2016, Vol. 14 (12), pp. 222. DOI: 10.3390/md14120222
11. Grasa-López A, Miliar-García Á, Quevedo-Corona L, et al. Undaria pinnatifida and Fucoxanthin Ameliorate Lipogenesis and Markers of Both Inflammation and Cardiovascular Dysfunction in an Animal Model of Diet-Induced Obesity. *Mar Drugs*. 2016, Vol. 14 (8), pp. 148. DOI: 10.3390/md14080148
12. 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, Vol. 19 (11), pp. 606. DOI: 10.3390/md19110606

13. Xiao H, Zhao J, Fang C, et al. Advances in Studies on the Pharmacological Activities of Fucoxanthin. *Mar Drugs*. 2020, Vol. 18 (12), pp. 634. DOI: 10.3390/md18120634

14. Winarto J, Song DG, Pan CH. The Role of Fucoxanthin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2023, Vol. 24 (9), pp. 8203. DOI: 10.3390/ijms24098203

15. Gammone MA, D'Orazio N. Anti-obesity activity of the marine carotenoid fucoxanthin. *Mar Drugs*. 2015, Vol. 13 (4), pp. 2196-2214. DOI: 10.3390/md13042196

16. Terasaki M, Kubota A, Kojima H; et al. Fucoxanthin and Colorectal Cancer Prevention. *Cancers (Basel)*. 2021, Vol. 13 (10), pp. 2379. DOI: 10.3390/cancers13102379

17. Spagolla Napoleão Tavares R, Maria-Engler SS, Colepicolo P; et al. Skin Irritation Testing beyond Tissue Viability: Fucoxanthin Effects on Inflammation, Homeostasis, and Metabolism. *Pharmaceutics*. 2020, Vol. 12 (2), pp. 136. DOI: 10.3390/pharmaceutics12020136

18. Hodson L, Gunn PJ. The regulation of hepatic fatty acid synthesis and partitioning: the effect of nutritional state [published correction appears in *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jun, Vol. 16 (6), pp. 340]. *Nat Rev Endocrinol*. 2019, Vol. 15 (12), pp. 689-700. DOI: 10.1038/s41574-019-0256-9

19. Nassir F, Rector RS, Hammoud GM, Ibdah JA. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015, Vol. 11 (3), pp. 167-175.

20. Koo SY, Hwang JH, Yang SH, et al. Anti-Obesity Effect of Standardized Extract of Microalga *Phaeodactylum tricornutum* Containing Fucoxanthin. *Mar Drugs*. 2019, Vol. 17 (5), pp. 311. DOI: 10.3390/md17050311

21. Michel LYM, Farah C, Balligand JL. The Beta3 Adrenergic Receptor in Healthy and Pathological Cardiovascular Tissues. *Cells*. 2020, Vol. 9 (12), pp. 2584. DOI: 10.3390/cells9122584

22. Chang YH, Chen YL, Huang WC, Liou CJ. Fucoxanthin attenuates fatty acid-induced lipid accumulation in FL83B hepatocytes through regulated Sirt1/AMPK signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018, Vol. 495 (1), pp. 197-203. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.022

23. Garcia D, Hellberg K, Chaix A, et al. Genetic Liver-Specific AMPK Activation Protects against Diet-Induced Obesity and NAFLD. *Cell Rep*. 2019, Vol. 26 (1), pp. 192-208.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.12.036

24. Kim YR, Lee EJ, Shin KO, et al. Hepatic triglyceride accumulation via endoplasmic reticulum stress-induced SREBP-1 activation is regulated by ceramide synthases. *Exp Mol Med*. 2019, Vol. 51 (11), pp. 1-16. DOI: 10.1038/s12276-019-0340-1

25. Wang Y, Nakajima T, Gonzalez FJ, Tanaka N. PPARs as Metabolic Regulators in the Liver: Lessons from Liver-Specific PPAR-Null Mice. *Int J Mol Sci*. 2020, Vol. 21 (6), pp. 2061. DOI: 10.3390/ijms21062061

26. Yang S, Li J, Yan L, et al. Molecular Mechanisms of Fucoxanthin in Alleviating Lipid Deposition in Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *J Agric Food Chem*. 2024, Vol. 72 (18), pp. 10391-10405. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c00590

27. Świdarska M, Maciejczyk M, Zalewska A, Pogorzelska J, Flisiak R, Chabowski A. Oxidative stress biomarkers in the serum and plasma of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Can plasma AGE be a marker of NAFLD? Oxidative stress biomarkers in NAFLD patients. *Free Radic Res*. 2019, Vol. 53 (8), pp. 841-850. DOI: 10.1080/10715762.2019.1635691

28. Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Physiol Biochem*. 2019, Vol. 125 (2), pp. 142-149. DOI: 10.1080/13813455.2018.1441872

29. El-Din SH, Sabra AN, Hammam OA, Ebeid FA, El-Lakkany NM. Pharmacological and antioxidant actions of garlic and/or onion in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *J Egypt Soc Parasitol*. 2014, Vol. 44 (2), pp. 295-308. DOI: 10.12816/0006468

30. Tan CP, Hou YH. First evidence for the anti-inflammatory activity of fucoxanthin in high-fat-diet-induced obesity in mice and the antioxidant functions in PC12 cells. *Inflammation*. 2014, Vol. 37 (2), pp. 443-450. DOI: 10.1007/s10753-013-9757-1

31. Lee H, Jang H, Heo D, et al. *Tisochrysis lutea* Fucoxanthin Suppresses NF- κ B, JNK, and p38-Associated MMP Expression in Arthritis Pathogenesis via Antioxidant Activity. *Antioxidants (Basel)*. 2024, Vol. 13 (8), pp. 941. DOI: 10.3390/antiox13080941

32. 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, Vol. 1865 (11), pp. 158618. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158618.
33. 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, Vol. 16 (8), pp. 255. DOI: 10.3390/md16080255
34. Pezzino S, Sofia M, Mazzone C, et al. Innovative treatments for obesity and NAFLD: A bibliometric study on antioxidants, herbs, phytochemicals, and natural compounds. *Heliyon*. 2024, Vol. 10 (16), pp. 35498. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35498
35. Zheng D, Chen L, Li G, et al. Fucoxanthin ameliorated myocardial fibrosis in STZ-induced diabetic rats and cell hypertrophy in HG-induced H9c2 cells by alleviating oxidative stress and restoring mitophagy. *Food Funct*. 2022, Vol. 13 (18), pp. 9559-9575. DOI: 10.1039/d2fo01761j
36. Jang EJ, Kim SC, Lee JH, et al. Fucoxanthin, the constituent of *Laminaria japonica*, triggers AMPK-mediated cytoprotection and autophagy in hepatocytes under oxidative stress. *BMC Complement Altern Med*. 2018, Vol. 18 (1), pp. 97. DOI: 10.1186/s12906-018-2164-2
37. Zheng J, Tian X, Zhang W, et al. Protective Effects of Fucoxanthin against Alcoholic Liver Injury by Activation of Nrf2-Mediated Antioxidant Defense and Inhibition of TLR4-Mediated Inflammation. *Mar Drugs*. 2019, Vol. 17 (10), pp. 552. DOI: 10.3390/md17100552
38. Zheng J, Piao MJ, Kim KC, Yao CW, Cha JW, Hyun JW. Fucoxanthin enhances the level of reduced glutathione via the Nrf2-mediated pathway in human keratinocytes. *Mar Drugs*. 2014, Vol. 12 (7), pp. 4214-4230. DOI: 10.3390/md12074214
39. Ma SY, Park WS, Lee DS, et al. Fucoxanthin inhibits profibrotic protein expression in vitro and attenuates bleomycin-induced lung fibrosis in vivo. *Eur J Pharmacol*. 2017, Vol. 811, pp. 199-207. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.06.022
40. Kim YR, Lee EJ, Shin KO, et al. Hepatic triglyceride accumulation via endoplasmic reticulum stress-induced SREBP-1 activation is regulated by ceramide synthases. *Exp Mol Med*. 2019, Vol. 51 (11), pp. 1-16. DOI: 10.1038/s12276-019-0340-1

Авторы

Анферова Мария Дмитриевна
 ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
 Студентка лечебно-профилактического факультета
 anferovamarusa@gmail.com
 Екатеринбург, Российская Федерация

Морозова Анастасия Андреевна
 ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
 Студентка лечебно-профилактического факультета
 nastyamorozova04@yandex.ru
 Екатеринбург, Российская Федерация

Гребнев Дмитрий Юрьевич
 ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
 Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии
 dr-grebnev77@mail.ru
 Екатеринбург, Российская Федерация

Маклакова Ирина Юрьевна
 ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
 Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии
 makliu@mail.ru
 Екатеринбург, Российская Федерация

Бугаков Александр Сергеевич
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
Ассистент кафедры патологической физиологии
dr-grebnev77@mail.ru
Екатеринбург, Российская Федерация

*M.D. Anferova¹, A.A. Morozova¹, D.Yu. Grebnev^{1,2},
I.Yu. Maklakova^{1,2}, A.S. Bugakov¹*

FUCOXANTHIN FOR NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

¹Federal State Budget Educational Institution of Higher Education
«Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Yekaterinburg, Russian Federation;

²State Autonomous Health Institution of the Sverdlovsk Region «Center for Specialized Types of
Medical Care «Institute of Medical Cell Technologies», Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. This article discusses the effect of the natural carotenoid fucoxanthin as an antioxidant and anti-inflammatory agent, influencing the induction of thermogenesis in mitochondrial homeostasis, changing lipid metabolism, enhancing anti-inflammatory, antioxidant and antifibrogenic activity to prevent the development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), as well as the treatment and prevention of NAFLD. *The aim of the work* was to summarize and analyze data on the mechanisms of action of fucoxanthin in NAFLD. *Materials and methods.* An analysis of scientific research publications published in the PubMed and E-Library databases is presented, as well as a review of the scientific literature for the period from 2014 to 2024. Priority was given to articles that presented data on the treatment of NAFLD using natural carotenoids (fucoxanthin). **Results.** Fucoxanthin, influencing lipid metabolism, regulates signaling pathways associated with NAFLD; induces the expression of UCP1 in white adipose tissue, increasing the thermogenic effect and reducing fat accumulation, increases the expression of PGC-1 and β 3Ad, preventing the development of obesity. By activating AMPK, fucoxanthin affects transcription factors that regulate lipid metabolism in hepatocytes, and also plays an important role in suppressing three main inflammatory signaling pathways: NF- κ B, MAPK and AKT, helping to alleviate liver inflammation and improve its histopathology. Fucoxanthin activates the NRF2 and AMPK signaling pathway, prevents oxidative damage, and has an antifibrotic effect. **Conclusion.** Fucoxanthin not only has beneficial effects on NAFLD but also promotes preventive effects and prevents its progression to NASH through fibrosis.

Keywords: fucoxanthin, NAFLD, NASH, fibrosis

There is no conflict of interest.

Contact information for the corresponding author:

Anastasia A. Morozova
nastyamorozova04@yandex.ru

Received: 11.09.2024

For citation: Anferova M.D., Morozova A.A., Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Bugakov A.S. Fucoxanthin for non-alcoholic fatty liver disease. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 5, pp. 528–539. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-5-528-539 (In Russ)

REFERENCES

1. Fedorov I.G., Totolyan G.G., Ilchenko L.Yu., Kosyura S.D., Oskanova R.S. Non-alcoholic fatty liver disease: Moscow: Guidelines GBOU VPO RNIMU im. N.I. Pirogov Ministry of Health of Russia; 2015. (In Russ).
2. Ye J, Zheng J, Tian X; et al. Fucoxanthin Attenuates Free Fatty Acid-Induced Nonalcoholic Fatty

Liver Disease by Regulating Lipid Metabolism/Oxidative Stress/Inflammation via the AMPK/Nrf2/TLR4 Signaling Pathway. *Mar Drugs*. 2022, Vol. 20 (4), pp. 225. DOI: 10.3390/md20040225

3. Ferramosca A, Di Giacomo M, Zara V. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: New insights and updates. *World J Gastroenterol*. 2017, Vol. 23 (23), pp. 4146-4157. DOI: 10.3748/wjg.v23.i23.4146

4. Liu J, Ayada I, Zhang X, et al. Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022, Vol. 20 (3), pp. 573-582. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.02.030

5. Ayob N, Muhammad Nawawi KN, Mohamad Nor MH, et al. The Effects of Probiotics on Small Intestinal Microbiota Composition, Inflammatory Cytokines and Intestinal Permeability in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*. 2023, Vol. 11 (2), pp. 640. DOI: 10.3390/biomedicines11020640

6. Kumar S, Duan Q, Wu R, Harris EN, Su Q. Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021, Vol. 176, pp. 113869. DOI: 10.1016/j.addr.2021.113869

7. Slautin V.N., Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Bazarny V.V., Valamina I.E. Antifibrotic effect of fucoxanthin in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2023, Vol. 671 (2), pp. 86-93. (In Russ). DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.86-93

8. Sayuti NH, Muhammad Nawawi KN, Goon JA, Mokhtar NM, Makpol S, Tan JK. A Review of the Effects of Fucoxanthin on NAFLD. *Nutrients*. 2023, Vol. 15 (8), pp. 1954. DOI: 10.3390/nu15081954

9. Kawee-Ai A., Kim A.T., Kim S.M. Inhibitory activities of microalgal fucoxanthin against alpha-amylase, alpha-glucosidase, and glucose oxidase in 3T3-L1 cells linked to type 2 diabetes. *J. Oceanol. Limnol*. 2019, Vol. 37, pp. 928–937. DOI: 10.1007/s00343-019-8098-9

10. Wan-Loy C, Siew-Moi P. Marine Algae as a Potential Source for Anti-Obesity Agents. *Mar Drugs*. 2016, Vol. 14 (12), pp. 222. DOI: 10.3390/md14120222

11. Grasa-López A, Miliar-García Á, Quevedo-Corona L, et al. Undaria pinnatifida and Fucoxanthin Ameliorate Lipogenesis and Markers of Both Inflammation and Cardiovascular Dysfunction in an Animal Model of Diet-Induced Obesity. *Mar Drugs*. 2016, Vol. 14 (8), pp. 148. DOI: 10.3390/md14080148

12. 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, Vol. 19 (11), pp. 606. DOI: 10.3390/md19110606

13. Xiao H, Zhao J, Fang C, et al. Advances in Studies on the Pharmacological Activities of Fucoxanthin. *Mar Drugs*. 2020, Vol. 18 (12), pp. 634. DOI: 10.3390/md18120634

14. Winarto J, Song DG, Pan CH. The Role of Fucoxanthin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2023, Vol. 24 (9), pp. 8203. DOI: 10.3390/ijms24098203

15. Gammone MA, D'Orazio N. Anti-obesity activity of the marine carotenoid fucoxanthin. *Mar Drugs*. 2015, Vol. 13 (4), pp. 2196-2214. DOI: 10.3390/md13042196

16. Terasaki M, Kubota A, Kojima H; et al. Fucoxanthin and Colorectal Cancer Prevention. *Cancers (Basel)*. 2021, Vol. 13 (10), pp. 2379. DOI: 10.3390/cancers13102379

17. Spagolla Napoleão Tavares R, Maria-Engler SS, Colepicolo P; et al. Skin Irritation Testing beyond Tissue Viability: Fucoxanthin Effects on Inflammation, Homeostasis, and Metabolism. *Pharmaceutics*. 2020, Vol. 12 (2), pp. 136. DOI: 10.3390/pharmaceutics12020136

18. Hodson L, Gunn PJ. The regulation of hepatic fatty acid synthesis and partitioning: the effect of nutritional state [published correction appears in *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jun, Vol. 16 (6), pp. 340]. *Nat Rev Endocrinol*. 2019, Vol. 15 (12), pp. 689-700. DOI: 10.1038/s41574-019-0256-9

19. Nassir F, Rector RS, Hammoud GM, Ibdah JA. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015, Vol. 11 (3), pp. 167-175.

20. Koo SY, Hwang JH, Yang SH, et al. Anti-Obesity Effect of Standardized Extract of Microalga *Phaeodactylum tricornutum* Containing Fucoxanthin. *Mar Drugs*. 2019, Vol. 17 (5), pp. 311. DOI: 10.3390/md17050311

21. Michel LYM, Farah C, Balligand JL. The Beta3 Adrenergic Receptor in Healthy and Pathological Cardiovascular Tissues. *Cells*. 2020, Vol. 9 (12), pp. 2584. DOI: 10.3390/cells9122584

22. Chang YH, Chen YL, Huang WC, Liou CJ. Fucoxanthin attenuates fatty acid-induced lipid

accumulation in FL83B hepatocytes through regulated Sirt1/AMPK signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018, Vol. 495 (1), pp. 197-203. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.022

23. Garcia D, Hellberg K, Chaix A, et al. Genetic Liver-Specific AMPK Activation Protects against Diet-Induced Obesity and NAFLD. *Cell Rep.* 2019, Vol. 26 (1), pp. 192-208.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.12.036

24. Kim YR, Lee EJ, Shin KO, et al. Hepatic triglyceride accumulation via endoplasmic reticulum stress-induced SREBP-1 activation is regulated by ceramide synthases. *Exp Mol Med.* 2019, Vol. 51 (11), pp. 1-16. DOI: 10.1038/s12276-019-0340-1

25. Wang Y, Nakajima T, Gonzalez FJ, Tanaka N. PPARs as Metabolic Regulators in the Liver: Lessons from Liver-Specific PPAR-Null Mice. *Int J Mol Sci.* 2020, Vol. 21 (6), pp. 2061. DOI: 10.3390/ijms21062061

26. Yang S, Li J, Yan L, et al. Molecular Mechanisms of Fucoxanthin in Alleviating Lipid Deposition in Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *J Agric Food Chem.* 2024, Vol. 72 (18), pp. 10391-10405. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c00590

27. Świdarska M, Maciejczyk M, Zalewska A, Pogorzelska J, Flisiak R, Chabowski A. Oxidative stress biomarkers in the serum and plasma of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Can plasma AGE be a marker of NAFLD? Oxidative stress biomarkers in NAFLD patients. *Free Radic Res.* 2019, Vol. 53 (8), pp. 841-850. DOI: 10.1080/10715762.2019.1635691

28. Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Physiol Biochem.* 2019, Vol. 125 (2), pp. 142-149. DOI: 10.1080/13813455.2018.1441872

29. El-Din SH, Sabra AN, Hammam OA, Ebeid FA, El-Lakkany NM. Pharmacological and antioxidant actions of garlic and/or onion in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *J Egypt Soc Parasitol.* 2014, Vol. 44 (2), pp. 295-308. DOI: 10.12816/0006468

30. Tan CP, Hou YH. First evidence for the anti-inflammatory activity of fucoxanthin in high-fat-diet-induced obesity in mice and the antioxidant functions in PC12 cells. *Inflammation.* 2014, Vol. 37 (2), pp. 443-450. DOI: 10.1007/s10753-013-9757-1

31. Lee H, Jang H, Heo D, et al. Tisochrysis lutea Fucoxanthin Suppresses NF-κB, JNK, and p38-Associated MMP Expression in Arthritis Pathogenesis via Antioxidant Activity. *Antioxidants (Basel).* 2024, Vol. 13 (8), pp. 941. DOI: 10.3390/antiox13080941

32. 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, Vol. 1865 (11), pp. 158618. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158618.

33. Maeda H, Fukuda S, Izumi H, Saga N. Anti-Oxidant and Fucoxanthin Contents of Brown Alga *Ishimozuku (Sphaerotrachia divaricata)* from the West Coast of Aomori, Japan. *Mar Drugs.* 2018, Vol. 16 (8), pp. 255. DOI: 10.3390/md16080255

34. Pezzino S, Sofia M, Mazzone C, et al. Innovative treatments for obesity and NAFLD: A bibliometric study on antioxidants, herbs, phytochemicals, and natural compounds. *Heliyon.* 2024, Vol. 10 (16), pp. 35498. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35498

35. Zheng D, Chen L, Li G, et al. Fucoxanthin ameliorated myocardial fibrosis in STZ-induced diabetic rats and cell hypertrophy in HG-induced H9c2 cells by alleviating oxidative stress and restoring mitophagy. *Food Funct.* 2022, Vol. 13 (18), pp. 9559-9575. DOI: 10.1039/d2fo01761j

36. Jang EJ, Kim SC, Lee JH, et al. Fucoxanthin, the constituent of *Laminaria japonica*, triggers AMPK-mediated cytoprotection and autophagy in hepatocytes under oxidative stress. *BMC Complement Altern Med.* 2018, Vol. 18 (1), pp. 97. DOI: 10.1186/s12906-018-2164-2

37. Zheng J, Tian X, Zhang W, et al. Protective Effects of Fucoxanthin against Alcoholic Liver Injury by Activation of Nrf2-Mediated Antioxidant Defense and Inhibition of TLR4-Mediated Inflammation. *Mar Drugs.* 2019, Vol. 17 (10), pp. 552. DOI: 10.3390/md17100552

38. Zheng J, Piao MJ, Kim KC, Yao CW, Cha JW, Hyun JW. Fucoxanthin enhances the level of reduced glutathione via the Nrf2-mediated pathway in human keratinocytes. *Mar Drugs.* 2014, Vol. 12 (7), pp. 4214-4230. DOI: 10.3390/md12074214

39. Ma SY, Park WS, Lee DS, et al. Fucoxanthin inhibits profibrotic protein expression in vitro and attenuates bleomycin-induced lung fibrosis in vivo. *Eur J Pharmacol.* 2017, Vol. 811, pp. 199-207. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.06.022

40. Kim YR, Lee EJ, Shin KO, et al. Hepatic triglyceride accumulation via endoplasmic reticulum stress-induced SREBP-1 activation is regulated by ceramide synthases. *Exp Mol Med.* 2019, Vol. 51 (11), pp. 1-16. DOI: 10.1038/s12276-019-0340-1

Authors

Maria D. Anferova

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Student

anferovamarusa@gmail.com.

Yekaterinburg, Russian Federation

Anastasia A. Morozova

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Student

nastyamorozova04@yandex.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Dmitry Yu. Grebnev

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Doctor of Science (Medicine), Head of Department, Associate Professor

GAUZ SO Institute of Medical Cell Technologies

dr-grebnev77@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Irina Yu. Maklakova

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Doctor of Science (Medicine), Head of Department, Associate Professor

GAUZ SO Institute of Medical Cell Technologies

makliu@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Alexander S. Bugakov

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Assistant at the Department of Pathological Physiology

dr-grebnev77@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation