

# Патогенетические мишени полисахаридов морских водорослей при неалкогольной жировой болезни печени

С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ<sup>1</sup>, Л. Г. ГУСЕВА<sup>1</sup>, Е. Ю. ДОБРЯКОВ<sup>1</sup>,  
\*Л. Н. ФЕДЯНИНА<sup>2</sup>, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия

<sup>2</sup> Школа медицины и наук о жизни Дальневосточного Федерального университета, Владивосток, Россия

<sup>3</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

## Резюме

К настоящему времени в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, а также в клинических исследованиях выявлено антигиперлипидемическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее, антиоксидантное, противодиабетическое, гастро- и гепатопротекторное действие полисахаридов из различных видов водорослей, которые используются в медицинских целях как биологически активные вещества, активные добавки (БАД) к пище, благодаря биосовместимости, малой токсичности (чаще всего токсичности нет), а также способности действовать одновременно на многие патогенетические мишени при соматических и инфекционных заболеваниях. В обзоре представлены новейшие материалы о перспективах использования полисахаридов морских гидробионтов для профилактики и лечения неалкогольной жировой болезни печени, наиболее распространённого хронического заболевания этого органа. Обобщены экспериментальные данные о способности полисахаридов водорослей модулировать чувствительность к инсулину, увеличивать активность  $\beta$ -окисления жирных кислот, снижая липидную нагрузку в печени. Значительную роль в защите печени при НАЖБП играют антиоксидантные и противовоспалительные потенции полисахаридов, а также их действие на микробиоту кишечника. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизма действия полисахаридов бурых водорослей на клетки печени, определения состава и клинической доступности этих соединений в форме продуктов для водорослей, пищевых добавок и регулируемых терапевтических средств.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени; патогенез; гепатопротекторное действие; терапия; полисахариды морских гидробионтов

Для цитирования: Крыжановский С. П., Гусева Л. Г., Добряков Е. Ю., Федянина Л. Н., Запорожец Т. С. Патогенетические мишени полисахаридов морских водорослей при неалкогольной жировой болезни печени. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (7–8): 67–79. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-67-79>. EDN: ESCBXU.

## Pathogenetic Targets of Sea Algae Polysaccharides in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

SERGEY P. KRYZHANOVSKY<sup>1</sup>, LYUDMILA G. GUSEVA<sup>1</sup>, EVGENY YU. DOBRYAKOV<sup>1</sup>,  
\*LYUDMILA N. FEDYANINA<sup>2</sup>, TATYANA S. ZAPOROZHETS<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup> School of Medicine and Life Sciences of the Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov of Rosпотребнадзор, Vladivostok, Russia

## Abstract

To date, *in vivo* and *in vitro* experiments, as well as clinical studies, have identified antihyperlipidemic, anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, antidiabetic, gastro- and hepatoprotective effects of polysaccharides from various types of algae, which are used for medical purposes as biologically active additives (BAA) to food, due to their biocompatibility, low toxicity (most of them are completely nontoxic), as well as the ability to act simultaneously on many pathogenetic targets in somatic and infectious diseases. The review presents the latest materials on the prospects of using marine polysaccharides for the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), the most common chronic disease of this organ. Experimental data on the ability of algae polysaccharides to modulate insulin sensitivity, increase the activity of  $\beta$ -oxidation of fatty acids, reducing the lipid load in the liver, are summarized. The antioxidant and anti-inflammatory potencies of polysaccharides, as well as their effect on the intestinal microbiota, play a significant role in protecting the liver in NAFLD. Further studies are required to clarify the mechanism of action of brown algae polysaccharides on liver

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: fedyanina52@mail.ru



EDN: ESCBXU

\*Correspondence to:  
E-mail: fedyanina52@mail.ru



cells, to determine the composition and clinical availability of these compounds in the form of algae products, nutritional supplements, and regulated therapeutics.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease; pathogenesis, hepatoprotective effect; therapy; polysaccharides of marine hydrobionts

**For citation:** Kryzhanovsky S. P., Guseva L. G., Dobryakov E. Yu., Fedyanina L. N., Zaporozhets T. S. Pathogenetic targets of sea algae polysaccharides in non-alcoholic fatty liver disease. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 67–79. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-67-79>. EDN: ESCBXU.

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым частым хроническим заболеванием этого органа, при котором более 5% гепатоцитов аккумулируют липиды в цитозоле в виде липидных капель, содержащих в основном триглицериды (ТГ) [1]. Болезнь достаточно быстро прогрессирует и переходит в более тяжёлые формы — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз или гепатоцеллюлярную карциному [2].

В настоящее время сложный патогенез НАЖБП суммирует гипотеза множественных попаданий, объединяющая все экологические и генетические факторы, которые действуют одновременно или последовательно и включают в себя неправильный характер питания и образа жизни, дислипидемию, резистентность к инсулину (ИР), липотоксичность, стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР), митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и воспаление [3, 4]. Кроме того, в патогенезе болезни значительную роль играют нарушения со стороны микробиоты кишечника [5].

Липотоксичность развивается в результате избыточного поступления жирных кислот (ЖК) в гепатоциты, когда способность этих клеток экспортировать их в виде ТГ подавлена. Значительную роль в этом процессе играет транслоказа и CD36/FAT, которая увеличивает поглощение ЖК и приводит к возникновению гепатостеатоза, способствуя его прогрессированию до НАСГ [6]. В связи с этим нацеливание различных препаратов на CD36, по-видимому, может быть одним из многообещающих терапевтических подходов к профилактике и лечению НАЖБП.

Потенциальной мишенью для разработки лекарственных препаратов при НАЖБП являются сиртуины (SIRT), семейство белков из 7 членов с различной клеточной локализацией, участвующие во множестве клеточных процессов в организме, и защищающие гепатоциты от липотоксичности [7]. SIRT1 и SIRT3 повышаются при голодании, ограничении калорийности пищи, физических нагрузках и снижаются при перегрузке организма питательными веществами. У пациентов с НАЖБП они снижены, что связано с повышением экспрессии липогенных белков SREBP1, ACC и FAS [7].

Накопление жира может быть связано с интенсивным липогенезом *de novo* из нелипидных

источников (например, углеводов), с повышенным уровнем свободных жирных кислот (из-за избыточного липолиза или неумеренного потребления жира с пищей), а также со снижением секреции ТГ [7].

При НАЖБП обнаруживаются функциональные и структурные изменения митохондрий: потеря крист, набухание, паракристаллические включения [8]. Перегрузка свободными жирными кислотами (СЖК) усиливает митохондриальное  $\beta$ -окисление, что увеличивает утечку электронов, тем самым снижая активность АТФ-синтазы и обуславливая в конечном итоге перепроизводство активных форм кислорода (АФК). Кроме того, перекисное окисление липидов приводит к образованию реакционно способных альдегидов — малонового диальдегида (МДА) и 4-гидрокси-2-ноненаля, имеющих более длительный период полураспада, чем АФК, которые могут воздействовать на отдалённые клетки организма, усиливая эффекты окислительного стресса.

Стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) активирует специфический сигнальный ответ, известный как «реакция развёрнутого белка», который в свою очередь индуцирует экспрессию провоспалительных и подавление экспрессии противовоспалительных генов, ингибирование антиоксидантных ферментов. При этом пероксисомы, участвующие в окислении длинноцепочечных СЖК, производят перекись водорода, тем самым создавая дополнительный источник радикалов [9]. Липиды и их метаболиты, а также молекулы, связанные с окислительным стрессом, активируют клетки Купфера и резидентные макрофаги, в результате чего высвобождаются провоспалительные цитокины и возникает вялотекущий воспалительный процесс, способствующий дальнейшему развитию ожирения [8].

Согласно другой концепции [10], решающую роль в возникновении и прогрессировании НАЖБП играет взаимодействие между печенью и кишечником, так называемая ось «кишечник–печень». При этом несбалансированная пища, богатая жирами и фруктозой, нарушает микробиоту кишечника и функции кишечного барьера, способствуя развитию метаболической эндотоксемии и далее вялотекущего системного воспаления [11].

На сегодняшний день не существует признанного эффективного специфического лече-

ния для пациентов с НАЖБП, в связи с чем современные стратегии направлены на улучшение аспектов метаболического синдрома. В последние годы многими исследователями показан положительный эффект полисахаридов морских водорослей в профилактике и лечении метаболического синдрома. Морские полисахариды богаты сульфатами и обладают более сильной биологической активностью по сравнению с наземными полисахаридами, могут регулировать метаболизм глюкозы и липидный обмен, разлагаются кишечными микробами с образованием метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и свободный сульфат, и влияют на состав кишечной микробиоты.

Цель работы — обобщение и анализ литературы последних лет, касающейся потенциальной возможности и эффективности использования полисахаридов морских гидробионтов для профилактики и терапии неалкогольной жировой болезни печени.

## Общая характеристика полисахаридов морских водорослей

Морские водоросли известны как продуценты различных биологически активных макромолекул (полифенолов, тритерпенов, белков и особенно полисахаридов) с различными структурными и физико-химическими функциональными характеристиками. Эти гидробионты считаются наиболее богатым источником полисахаридов (сульфатированных и нессульфатированных).

К настоящему времени в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, а также в клинических работах доказаны антигиперлипидемические, противовоспалительные, иммуномодулирующие, антиоксидантные, противодиабетические, гастро- и гепатопротекторные эффекты полисахаридов из различных видов водорослей, которые применяются в медицинских целях в качестве биологически активных добавок (БАД) к пище, благодаря биосовместимости, слабой токсичности (чаще токсичность отсутствует вообще), а также способности действовать одновременно на многие патогенетические мишени при соматических и инфекционных заболеваниях [12, 13].

Полисахариды в морских водорослях находятся как в сульфатированной (фукоиданы, каррагинаны, ульваны), так и нессульфатированной формах, что влияет на их биологическую активность. Сульфатированные полисахариды (СПС) бурых, красных и зелёных водорослей морских водорослей являются природными миметиками гепарансульфатов, могут имитировать действие эндогенных факторов и регулировать функции

систем макроорганизма через ключевые рецепторы клеток и ферментов [12, 14].

Ранее считали, что СПС не расщепляются и не всасываются в кишечнике, а их защитное действие проявляется опосредованно (например, задерживая обратное всасывание желчных кислот, или улучшая состав кишечной микрофлоры). С использованием моноклональных антител против СПС бурых водорослей фукоидана было установлено системное действие, документировано его присутствие в сыворотке крови и моче добровольцев после перорального употребления цельных морских водорослей [15]. Гистологические исследования с использованием моноклональных антител к фукоидану обнаружили его в тонком кишечнике, эпителиальных клетках тощей кишки, в мононуклеарных клетках *lamina propria*, в синусоидальных непаренхиматозных клетках печени [16]. Поступающие с пищей высокомолекулярные полисахариды поглощаются макрофагами в слизистой желудка и кишечника, где расщепляются на малые растворимые фрагменты с м.м. около 3 кДа и секретируются во внеклеточное пространство [16].

В России и других странах клиническое применение фукоидана и каррагинанов (СПС красных водорослей) доступно в виде биологически активных добавок к пище и косметических средств [17–19]. Из лекарственных препаратов на их основе известны капсулы Naikun Shenxi, получившие сертификат средства традиционной медицины от Китайского управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в 2003 г. [20]. В России сульфатированные полисахариды в качестве фармацевтических субстанций пока не заявлены, что связано с проблемами получения стандартизованных структурно охарактеризованных и однородных образцов или их олигомерных фракций, сохраняющих высокую биологическую активность. Препятствием к получению таких образцов является высокая молекулярная масса СПС и их сложная и нерегулярная структура. Для установления структуры полисахаридов наиболее перспективным является подход, основанный на использовании ферментов. Ферментативная трансформация полисахаридов может быть чрезвычайно полезна не только для установления структурных особенностей, но и для доступа к биологически активным фрагментам [20].

Вместе с тем, клиническая эффективность фукоидана и каррагинанов, используемых перорально, позволяет предполагать, что области применения их будут значительно расширяться в будущем [19]. Обнадёживают в этом плане и сведения о первом клиническом испытании внутривенной доставки меченного радиоактивным изотопом фукоидана для визуализации тромбов [21].

Экспериментально доказано гепатопротекторное действие фукоиданов при различных токсических воздействиях [22], что позволяет надеяться на создание на их основе в будущем эффективных лекарственных препаратов. В настоящее время в комплексе лечения заболеваний печени в качестве дополнительных средств можно использовать биологически активные добавки к пище на основе фукоидана, а также создавать новые диетические продукты функционального питания с включением в них этого полисахарида.

## Экспериментальные модели НАЖБП

Ключевую роль в изучении этиологии и патогенеза НАЖБП играют адекватные экспериментальные модели [23]. С этой целью широко применяются диет-индуцированные модели НАЖБП, чаще с повышенным импортом или синтезом липидов в печени (диеты с высоким содержанием жиров, с высоким содержанием фруктозы/сахарозы, комбинированные диеты) и модели со сниженным экспортом липидов или катаболизмом (диета с дефицитом метионина и холина, диета с дефицитом холина, содержащая L-аминокислоты). При экспериментальной модели, индуцированной кормлением животных эмульсией с высоким содержанием растительных жиров, уже на 21-е сутки формируется стеатоз и воспалительная инфильтрация печени на фоне окислительного стресса и инсулинорезистентности [24, 25]. Использование метионин-холин-дефицитной диеты позволяет моделировать тяжёлую степень стеатоза печени и некротические изменения с воспалительным ответом уже на 2-й неделе эксперимента с дальнейшим прогрессированием до септального и препортального фиброза. При содержании животных на диете, включающей 70% фруктозы, на 5-й неделе эксперимента у них развиваются макро-везикулярный стеатоз и внутридольковое воспаление, увеличивается масса печени [26]. Однако тканевое расположение включений жиров при этой модели отличается от того, что встречается при НАЖБП человека.

В целом, закономерности динамики метаболических показателей у лабораторных животных в процессе моделирования НАЖБП могут быть использованы для доклинической оценки специфических механизмов профилактического или лечебного действия лекарственных средств, влияющих на процессы печёночной липодистрофии.

## Коррекция липидного обмена при НАЖБП полисахаридами водорослей

Наиболее распространённой формой дислипидемии у пациентов с НАЖБП является атерогенная

дислипидемия, характеризующаяся гипертриглицеридемией, низким уровнем ХС-ЛПВП и высоким уровнем ХС-ЛПНП, приводящая к накоплению жира в печени. Кроме того, в стеатозе участвуют циркулирующие адипокины и цитокины, а также связанная с ними липотоксичность, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума [27].

Экспериментальные и клинические наблюдения демонстрируют способность полисахаридов из морских водорослей нормализовать липидный обмен [17, 28]. Значительная часть исследований антидислипидемического действия водорослевых полисахаридов посвящена фукоиданам. Q. Zhang и соавт. [29] на мышшиной модели НАЖБП, вызванной кормлением животных диетой с высоким содержанием жира, показали антигиперлипидемическую эффективность сульфатированного полисахарида из *L. japonica* М.м. около 200 кДа и содержанием сульфатов в количестве 13,7%. Пероральное введение фукоидана вызвало снижение уровня ТГ, глюкозы, ОХ и ХС ЛПНП, АЛТ и АСТ, а также уровня мРНК связывающего белка-1с (SREBP-1с), синтазы жирных кислот в сыворотке крови и накопления жира в печени.

Используя в качестве модели гиперлипидемии мышцей с дефицитом ApoE в течение 12 нед. получавших диету с повышенным содержанием жира и добавлением 1 или 5% фукоидана, T. Yokota и соавт. [30] показали снижение массы печени и белой жировой ткани, уровней ОХ, ТГ, ХС ЛПНП и глюкозы, повышение ХС ЛПВП в сыворотке крови. Фукоидан подавлял в печени экспрессию генов, участвующих в липогенезе (SREBP-1, цитохрома P-450 (Cyp7a1) и цитохрома P-450 (Cyp8b1), и активировал сигнальные пути, участвующие в транспорте и окислении жирных кислот, что приводило к снижению уровня липидов (PPAR $\alpha$  и белка-1, связывающего жирные кислоты (FABP-1).

Молекулярные механизмы изменения липидного метаболизма в настоящее время рассматриваются с учётом изменений функциональной активности макрофагов, трансформирующихся в пенистые клетки и включающей, по меньшей мере, два механизма. Один из них обусловлен связыванием модифицированных липопротеинов рецепторами, доминирующими среди которых являются сквенджер-рецепторы, другой — с действием провоспалительных цитокинов с участием ядерных гормональных рецепторов: PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptors — ядерных рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом), LXR, RAR и др.) и транскрипционных факторов — ядерного каппа-B и AP-1 [31].

Гиполипидемическое действие фукоидана может быть также связано с влиянием на адипо-

циты — клетки, участвующие в жировом обмене и обладающие способностью накапливать жиры. В работе М. J. Kim и соавт. [32] установлена способность фукоидана подавлять дифференцировку адипоцитов, опосредованную уменьшением экспрессии генов PPAR $\gamma$ , а также генов белка, связывающего жирные кислоты (AP2ацетил-КоА-карбоксилазы). Показана способность фукоидана повышать активность и лецитин-холестерол-ацилтрансферазы (ЛХАТ) — фермента, превращающего свободный холестерин ЛПВП в эфиры холестерина, являющиеся его более гидрофобной формой и способные, в силу высокой гидрофобности, перемещаться с поверхности липопротеина в ядро, освобождая место на поверхности частицы для захвата нового свободного холестерина. Эта реакция является чрезвычайно важной для процесса очищения периферических тканей от холестерина (обратного транспорта холестерина). Действие фукоидана связано с индукцией экспрессии мРНК липопротеинлипазы, а также индукцией секреции аполипопротеина С-II — кофактора, ответственного за активацию липопротеинлипазы в капиллярах. Приведённые данные объясняют способность фукоидана регулировать дислипидемию, ограничивая абсорбцию липидов (ОХС и желчных кислот), активируя метаболические ферменты (ЛП, HL, ЛХАТ) и повышая экспрессию рецепторов ЛПНП на клетках печени [33].

Регулирующее липидный метаболизм действие фукоидана при пероральном введении может быть также обусловлено его способностью ингибировать гидролиз жира липазой поджелудочной железы при пероральном введении, а также снижать уровень печёночной триацилглицерол-липазы в плазме крови и замедлять всасывание пищевых жиров в кишечнике [34]. Кроме того, полисахариды, связываясь в просвете кишечника с желчными кислотами, способны прерывать рециркуляцию богатого холестерином пула желчных кислот и усиливать их экскрецию с фекалиями [32]. В результате в печёночных клетках развивается дефицит холестерина, для компенсации которого увеличивается количество мембранных рецепторов к ЛПНП, обеспечивающих дополнительный клиренс ХС ЛПНП из плазмы, что, в свою очередь, ведёт к снижению уровня ХС в плазме крови. Фукоидан способствует аутофагии в пенистых клетках, тем самым уменьшая накопление в них липидов. Об этом свидетельствует экспрессия p62/SQSTM1 и белка лёгкой цепи 3(LC3)II, связанного с микротрубочками, которые могут быть заблокированы ингибиторами аутофагии 3-МА и А1. Кроме того, лечение фукоиданом повышает экспрессию фактора транскрипции EB(TFEB), главного регулятора аутофагии и функции лизосом. Учитывая роль

пенистых клеток при атеросклерозе, фукоидан может быть ценным средством для лечения атеросклероза, который, как правило, сопровождается НАЖБП [35]. Значение имеет также продукция короткоцепочечных жирных кислот (пропионовой, уксусной и масляной) при бактериальной ферментации полисахаридов. Экспериментально показано, что эти кислоты ингибируют синтез холестерина в печени [36].

Важную роль в регуляции накопления жира в печени играет липофагия — процесс распада липидных капель в лизосомах. М. Cai и соавт. [37] используя в качестве модели НАЖБП печёночные клетки мыши AML12, обработанные олеиновой кислотой, протестировали 11 сульфатированных глюкоуроманнанов с различными мономерными соотношениями и разной степенью сульфатирования. Среди них был наиболее активный образец — сильно сульфатированный глюкоуроманновый гексамер активировал PPAR $\alpha$ , подавляя накопление липидных капель в клетках за счёт усиления липолиза и липофагии.

На культуре клеток HepG2 показана эффективность сульфатированного полисахарида из водоросли *S. fusiforme*, ингибирующего накопление жира, индуцированного глюкозой и снижающего высокий уровень экспрессии Fas и SREBP [38].

Нами на модели алиментарной гиперлипидемии у мышей была экспериментально обоснована возможность коррекции нарушений липидного обмена, системы перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты и анатомо-топографического состояния печени фукоиданом из бурой водоросли *Fucus evanescens* [39]. В клинических исследованиях антидислипидемического действия БАД Фуколам, содержащей 100 мг фукоидана и 400 мг альгиновой кислоты из бурой водоросли *Fucus evanescens* [17] у пациентов с дислипидемией (наблюдение за пациентами с приёмом БАД проводилось в течение 6 мес.) регистрировалось снижение до целевых уровней ХС, ХС ЛПНП и ТГ. Эффективность биопрепарата была сопоставима с таковой аторвастатина в точной дозе 10 мг.

Таким образом, использование сульфатированных полисахаридов для нормализации липидного обмена может способствовать разработке дополнительных стратегий терапии НАЖБП, что позволит повысить эффективность профилактики и лечения и улучшить прогноз этого заболевания.

## Полисахариды водорослей и окислительный стресс при НАЖБП

Окислительный стресс (ОС) играет важную роль в патогенезе и тяжести НАЖБП. Последние

достижения в изучении этого вопроса исчерпывающе изложены в работах С. Smirne и соавт. [40] и Т. С. Салль и др. [41]. Для оценки окислительно-восстановительного потенциала организма при НАЖБП наиболее достоверными маркерами являются малоновый диальдегид, изоформы цитохрома P-450 и 8 изопростан [42].

В работах ряда авторов убедительно показано, что СПС водорослей, особенно бурых, играют важную роль в предупреждении развития окислительного стресса живых организмов благодаря способности перехватывать супероксидные радикалы, а также ингибировать взаимодействие между металлами и липидами через образование нерастворимых комплексов с ионами железа и/или генерацией стерических препятствий [43–46].

Введение низкомолекулярного фукоидана мышам db/db с ожирением с диабетом подавляло продукцию супероксида и перекисное окисление липидов, увеличивало активность каталазы и супероксиддисмутазы в печени [47]. Эти изменения сопровождались активацией передачи сигналов SIRT1/AMPK/PGC1 $\alpha$ , который предотвращает окислительный стресс и воспаление, связанные с липотоксичностью.

Использование коммерческого фукоидана (*Fucus vesiculosus*, Sigma, 100 мг/кг, орально) снижало интенсивность развития НАЖБП и ингибировало инсулинорезистентность, вызванные диетой с высоким содержанием жиров [48]. Фукоидан не только уменьшал концентрацию МДА и NO в печени и повышал уровень GSH, но также снижал экспрессию мРНК TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и MMP-2, что ингибировало выработку АФК в печени и облегчало тем самым течение НАЖБП. Фукоидан из *F. vesiculosus* ослаблял окислительный стресс в клеточной культуре HaCaT путём регуляции экспрессии генов SOD-1 и HO-1 через сигнальный путь Nrf2/внеклеточной киназы [49].

Таким образом, материалы литературы свидетельствуют о том, что СПС, полученные из водорослей, обладают значительной антиоксидантной активностью и могут модулировать тяжесть течения заболеваний, опосредованных окислительным стрессом, в том числе НАЖБП, регулируя системы антиоксидантной защиты и сигнальные пути, связанные с окислительным стрессом.

## СПС водорослей и системное воспаление при НАЖБП

В патогенезе НАЖБП важное место отводится системному воспалению, определяющему развитие метаболических и клинических проявлений заболевания и его прогрессирование до НАСГ, фиброза, цирроза и гепатокарциномы.

Ключевым триггером для развития воспаления и прогрессирования стеатоза при НАЖБП является повреждение печёночной ткани, а пусковыми факторами — избыточное образование свободных радикалов при дисфункции митохондрий, накопление липотоксичных соединений, эндоплазматический стресс, воздействие TNF- $\alpha$ , синтезируемого макрофагами висцеральной жировой ткани, купферовскими клетками печени и самими гепатоцитами под влиянием внутренних и внешних факторов [50]. Системное воспаление проявляется накоплением в крови провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, растворимых рецепторов цитокинов, маркеров апоптоза, молекул адгезии и др.), активацией тромбоцитов и клеточных элементов иммунной системы. В отличие от локального, системное воспаление более демонстративно и доступно для исследования в условиях клиники.

Понимание роли воспаления в развитии НАЖБП определило поиск эффективных и безопасных лекарственных средств, влияющих на молекулярные механизмы.

Сульфатированные полисахариды из бурых водорослей и их синтетические аналоги, стратегия использования которых для управления воспалением основывается на способности имитировать действие эндогенных факторов, а также регулировать активность ключевых молекул, участвующих в воспалительном процессе, являются перспективными кандидатами на роль соединений, влияющих на течение и исход как острых, так и хронических воспалительных процессов. Считают, что отдельные участки полисульфатированных цепей фукоиданов способны выступать в качестве миметиков природных лигандов белковых рецепторов, обуславливая тем самым, например, противовоспалительную активность, антикоагулянтное и антиангиогенное действие [51].

Плейотропное противовоспалительное действие СПС включает ингибирование селективных [52], комплемента и ферментов, участвующих в разрушении тканей при воспалении, таких как гепараназы и эластазы, металлопротеазы [53]. Противовоспалительные эффекты фукоидана, связанные с ингибированием NF- $\kappa$ B, MAPK, Akt, активатора белка-1 (AT-1), документированы в работе [54]. X. Du и соавт. [55] показали, что сульфатированный полисахарид MS80 взаимодействует с внутриклеточным адаптерным белком RIP2, ингибируя CD40 сигнальный путь активации NF- $\kappa$ carra $\beta$  и последующую секрецию воспалительных цитокинов, синтез коллагена и чрезмерную пролиферацию фибробластов.

Поскольку противовоспалительное действие сульфатированных полисахаридов из морских водорослей представлено в многочисленных работах и обзорах, мы приводим пример противовоспалительного действия фукоидана

палительного эффекта коммерческого фукоидана из бурых водорослей при экспериментальной НАЖБП, которую вызывали у крыс путём кормления в течение 12 нед. пищей с высоким содержанием жира. В последние 4 нед. крысы получали фукоидан (100 мг/кг) перорально. Результаты показали значительное снижение экспрессии мРНК TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и MMP-2 — маркеров системного воспаления АЛТ и АСТ, показателей окислительного стресса [48]. Эти положительные изменения, по крайней мере, частично связаны с противовоспалительным, антиоксидантным и антидислипидемическим действием полисахарида. Т. Miyazaki и соавт. [56] на мышках, получавших диету с высоким содержанием жира, исследовали эффективность 5% раствора альгината, который вводили животным внутривенно. Такой раствор используется в клинической практике. В печени мышей с экспериментальным стеатозом, получавших альгинат, значительно снижались уровни экспрессии мРНК медиаторов воспаления — TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , и IL-6 в жировой ткани, АЛТ и АСТ в сыворотках крови. Кроме того, лечение альгинатом заметно ингибировало экспрессию мРНК F4/80 и CCL2, играющих роль в рекрутировании макрофагов в жировую ткань животных с ожирением.

## Комбинация СПС с другими препаратами

Для усиления лечебного эффекта полисахаридов делаются попытки комбинации их с другими природными соединениями. Так, например, комбинированное действие фукоидана и фукоксантина — каротиноида, присутствующего в хлоропластах бурых водорослей, обладающего сильным противовоспалительным и антиоксидантным действием, исследовали в качестве терапевтического подхода против НАЖБП у 42 пациентов в течение 24 нед. [57]. Пациенты получали перорально два раза в день 825 мг фукоидана и 825 мг фукоксантина, контролем служил порошок целлюлозы (1650 мг). Результаты анализировали через 6 мес. Комбинация препаратов обеспечивала снижение уровней АЛТ, АСТ, ОХ, ТГ, глюкозы, провоспалительных цитокинов IL-6 и IFN $\gamma$ , резистентности к инсулину, увеличение экспрессии адипонектина и лептина и уменьшение фиброза печени у пациентов с НАЖБП и снижала уровни, особенно значительно на 3-м и 6-м месяце наблюдения, ослабляла липотоксичность печени и модулировала адипогенез.

В наших исследованиях [17] при гиперлипидемии у пациентов использовали БАД («Фуколам» из сульфатированных полисахаридов бурых водорослей и хиноидные пигменты из панцирей и игл морских ежей (Тимарин»). Комплексное применение двух биопрепаратов приводило к нор-

мализации распределения ОХС между атерогенными ХС (ХС ЛПНП, ЧС ЛПОНП и ТГ) и антиатерогенной (ХС ЛПВП) фракциями липопротеидов. При этом липотропное действие комплекса био-препаратов было более выраженным, чем у каждого из них в отдельности. К концу срока наблюдения (через 6 мес.) снижение составило: ХС и ХС ЛПНП — на 20,4 и 33,7%, соответственно, АроВ — на 19,4%, КА — на 22,7%. Эффективность комплекса био-препаратов была сопоставима с действием аторвастатина в дозе 20 мг. Таким образом, комплекс, по-видимому, может быть эффективным и у пациентов с НАЖБП.

Интересное исследование было проведено S. He и соавт. [58], изучавших совместное действие фукоидана и глубоководной морской воды, синергически подавляющих выработку глюкозы в печени и повышающих уровень гликогена в клетках IR-NepG2. Механизм действия комплекса был связан с увеличением уровня фосфорилирования компонентов сигнального пути рецептора инсулина, включая фосфорилирование тирозина IRS-1 и серина Akt и GSK-3 $\beta$ . Увеличение фосфорилирования AMPK и ACC приводило к снижению уровня внутриклеточных триглицеридов. Эти результаты показали, что совместное лечение морской глубоководной водой и фукоиданом могут быть полезными при лечении метаболических заболеваний, в том числе НАЖБП.

## Влияние сульфатированных полисахаридов на кишечную микробиоту

Микробиота кишечника включает несколько триллионов бактерий с объединённым бактериальным геномом, в 100 раз превышающим геном человека [59]. Доказано, что кишечная микробиота вырабатывает множество биологически активных веществ, которые взаимодействуют с клетками печени хозяина через воротную вену. Эти вещества включают компоненты, полученные из бактерий, такие как липополисахариды, пептидогликаны, ДНК и внеклеточные везикулы, а также метаболиты, начиная от короткоцепочечных жирных кислот, индола и его производных, триметиламина, вторичных желчных кислот до каротиноидов и фенольных соединений. Механизмы, лежащие в основе реакции печени на биоактивные вещества из кишечных бактерий, связаны с регуляцией метаболизма гликолипидов, иммунной сигнальной реакцией и окислительно-восстановительным гомеостазом [60].

Недавние исследования выявили связь между микробиотой кишечника и НАЖБП, особенно в отношении НАЖБП, связанной с ожирением и диетой с высоким содержанием жиров. Дисбактериоз кишечной микробиоты способ-

ствует развитию НАЖБП за счёт изменения гомеостаза кишечника и печени, включая нарушение кишечного барьера, порталный транспорт бактериального эндотоксина (липополисахарида) в печень, изменение профилей желчных кислот и снижение концентрации короткоцепочечных жирных кислот [61].

Бактерии толстого кишечника могут повреждать плотные соединения кишечника путём эндогенной выработки алкоголя и ацетальдегида [40]. Продукт этанола — ацетат — является субстратом для синтеза ЖК, а их повышенный уровень и продукция АФК, вызванная митохондриальной дисфункцией, приводят к увеличению количества провоспалительных цитокинов и, в конечном итоге, к повреждению печёночной ткани [62]. Повышенная проницаемость кишечника позволяет эндотоксинам, вырабатываемым кишечными бактериями, попадать в порталный кровоток и активировать передачу сигналов TLR4 в клетках Купфера, что в последующем приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов. TLR4 может запускать MyD88-зависимый или MyD88-независимый путь, что вызывает активацию ядерного фактора NF- $\kappa$ B с дальнейшей активацией провоспалительных цитокинов (характерных для MyD88-зависимой передачи сигналов) и индукции IFN I типа (характерной для MyD88-независимой передачи сигналов [63].

Микробиота кишечника, ассоциированная с НАЖБП, обычно демонстрирует снижение  $\alpha$ -разнообразия (богатства и равномерности), значительное изменение  $\beta$ -разнообразия и различия в численности бактерий на уровне типа, класса, семейства или рода по сравнению с микробиотой соответствующих контрольных субъектов [64]. Повышенное соотношение *Bacteroidetes*: *Firmicutes* (B: F) — из-за увеличения численности типа *Bacteroidetes* и снижения численности *Firmicutes* иногда рассматривают как дисбиотический маркер, характеризующий НАЖБП, но эти изменения на уровне типа непоследовательны и вопрос о том, следует ли принимать повышенное соотношение B:F в качестве признака дисбактериоза, вызванного НАЖБП, остаётся спорным.

Понимание важности гомеостаза, опосредованного микробиотой кишечника, в профилактике НАЖБП свидетельствует о потенциальной эффективности профилактических и терапевтических стратегий, ориентированных на микробиоту кишечника.

Привлекательными с точки зрения модуляции микробиоты кишечника и её метаболитов являются растительные лекарственные средства и функциональные продукты питания.

W. Shen и соавт. [65] исследовали эффективность фукоиданов из водорослей *L. japonica* и *Ascophyllum nodosum* в коррекции показателей ме-

таболического синдрома, вызванного жиросодержащей диетой. Оба фукоидана (200 мг/кг) значительно снижали массу тела мышцей, уровень глюкозы в крови натощак, стеатоз печени и системное воспаление. Чтобы расшифровать механизм, лежащий в основе этого терапевтического эффекта, была проанализирована кишечная микробиота. Было обнаружено, что под действием фукоиданов увеличивалось количество полезной микрофлоры, в частности, *Akkermansia muciniphila* и уровень продуцентов короткоцепочечных жирных кислот — ацетата, пропионата и бутирата, образующихся в результате ферментации кишечными бактериями пищевых волокон в устойчивый крахмал, снижающих активность синтазы жирных кислот и синтез липидов в печени [66], уменьшающих воспаление и поддерживающих метаболизм [67]. Авторы позиционируют результаты своей работы как доказательство возможности применения фукоиданов в качестве функционального продукта для коррекции нарушений, связанных с метаболическим синдромом. Аналогичные результаты получили Q. Zhang и соавт. [29], исследовавшие действие полисахарида из *Laminaria japonica* (М.м. около 200 кДа, содержание сульфатов 13,7%) на микробиоту кишечника мышцей, находившихся на высокожировой диете. Кормление мышцей полисахаридом регулировало бактериальный состав кишечной микрофлоры — значительно снижало отношение *Firmicutes* к *Bacteroidetes*, связанное с ожирением, одновременно способствуя росту *Verrucomicrobia* на уровне типа. На уровне рода пропионат-продуцирующие бактерии *Bacteroides* и *Akkermansia* увеличивались, повышая концентрацию фекального пропионата. Пропионат, метаболизируясь в печени, снижает скорость синтеза холестерина, уменьшая 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуцтабу, катализирующий синтез мевалоновой кислоты, которая, в свою очередь, лимитирует стадию метаболического пути синтеза холестерина. Род *Akkermansia*, относящийся к типу *Verrucomicrobia* колонизирует слизистый слой кишечника, который разрушает муцин и поддерживает целостность кишечного барьера. Кроме того, *L. japonica* обладает слабительным действием, что может дополнительно способствовать регуляции биоты.

Таким образом, полисахарид может модулировать дисбиоз, вызванный ожирением и изменять продукты ферментации, уменьшая уровень дислипидемии, вызванной высокожировой диетой.

Результаты положительного влияния ульвана — высокосульфатированного полисахарида из зелёной водоросли *Ulva pertusa* — на микробиоту кишечника при лечении НАЖБП представлены в работе Y. Wan и соавт. [68].

Нами показана эффективность синбиотического продукта (кисломолочный бифидумбакте-

рин с фукоиданом и альгиновой кислотой) у мышей с экспериментальным лекарственным дисбактериозом (восстановление содержания нормальной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий, типичной кишечной палочки, снижение условно-патогенной микрофлоры — элиминация *Staphylococcus saprophyticus* и бактерий рода *Proteus*) и восстановление микробиоценоза кишечника у пациентов с заболеваниями ЖКТ с сопутствующим дисбактериозом, выражающееся в нормализации содержания бифидобактерий, повышении уровня лактобактерий, снижении титра гемолитических *E. coli* [69].

НАСГ является следующей, более тяжёлой стадией НАЖБП, при которой наблюдается избыточный рост бактерий в тонкой кишке и высокая проницаемость кишечной стенки. Воспалительная реакция при НАСГ индуцируется эндотоксинами кишечных бактерий и/или провоспалительными цитокинами, попадающими в печень через воротную вену. В работе S. Kawachi и соавт. [70], исследовавших влияние альгината натрия — растворимого пищевого волокна, извлечённого из бурых водорослей — на стеатогепатит, вызванный диетой с дефицитом метионина и холина у мышей (наиболее широко используемая модель НАСГ). У мышей, получавших такую диету в течение 4 и 8 нед. обнаруживались следующие нарушения: увеличение уровня липидов, воспалительный процесс, экспрессия мРНК TNF $\alpha$  и мРНК коллагена 1 $\alpha$ 1 в печени; инфильтрация печени макрофагами; укорочение ворсинок, нарушение локализации zonula occludens-1 и истощение выработки слизи в тонкой кишке. Введение альгината предотвращало воспаление печени и жировую дегенерацию, уменьшало нарушение барьерной функции тонкой кишки

S. G. Nguyen и соавт. [71] исследовали эффекты ламинарина низкомолекулярного полисахарида (примерно 5 кДа) у мышей при ожирении. В период кормления ламинарином мыши показали более медленный прирост массы, чем мыши, которых кормили пищей с высоким содержанием жира, однако скорость набора массы увеличилась после прекращения приёма ламинарина. Приём ламинарина приводил к более высокому содержанию углеводно-активных ферментов, с особенно заметным увеличением гликозидгидролазы и полисахаридных лиаз, значительно уменьшению *Firmicutes* и увеличению типа *Bacteroidetes*, особенно рода *Bacteroides*. Таким образом, добавление ламинарина может уменьшить неблагоприятные последствия диеты с высоким содержанием жиров за счёт смещения кишечной микробиоты в сторону более высокого энергетического метаболизма. Ламинин используют для разработки функциональных продуктов и БАД к пище против ожирения [72], сле-

довательно, такие биопрепараты будут полезны в комплексе лечения НАЖБП.

Эффект ламинарина против ожирения у мышей получавших высокожировую диету был подтверждён L. Yang и соавт. [73], которые показали, что внутрижелудочное введение 1 г/кг ламинарина каждые 2 дня в течение 4 нед. снижало индуцированное жировой диетой массу тела и отложение жира. Кроме того, гомеостаз глюкозы улучшался за счёт индукции секреции GLP-1 в кишечнике, что, в свою очередь, стимулировало секрецию инсулина и подавляло потребление пищи.

## Влияние полисахаридов на толерантность к глюкозе при НАЖБП

Одним из механизмов, лежащих в основе НАЖБП, является инсулинорезистентность или толерантность к глюкозе — нарушение усвоения глюкозы клетками и тканями. Причинно-следственная связь между НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа (СД2) до сих пор остаётся предметом дискуссий, однако большинство исследователей и клиницистов указывают на НАЖБП как на метаболическую патологию, которая возникает первой и инициирует последовательность событий, приводящих к развитию СД2 [74].

Полисахариды водорослей обладают способностью модулировать толерантность к глюкозе [48, 75]. X. Chu и соавт. [76] показали, что сульфат арабиногалактана, выделенный из водоросли *Chaetomorpha linum* (содержание сахара — 77,7%, белка — 15,4%, сульфата — 1,6%), снижает толерантность к глюкозе у мышей C57BL/6 с НАЖБП, вызванной кормлением животных диетой с высоким содержанием жира. Эффект снижения толерантности к глюкозе, как и коррекцию липидного обмена у мышей, авторы связывают с усилением передачи сигналов PPAR $\alpha$ /CRT-1/MCAD. PPAR $\alpha$ , в основном, экспрессируется в печени и участвует в контроле деградации жирных кислот и гомеостаза глюкозы путём индуцирования генов CRT-1 и MCAD. Авторы полагают, что ПС из хлореллы может быть потенциальным средством для регулирования уровня глюкозы при НАЖБП, однако обращают внимание на то, что исследованный полисахарид содержит примеси, в связи с чем необходима более высокая степень очистки соединения для получения более качественных результатов.

Исследования X. Wang и соавт. [77] подтвердили свойство сульфатированных полисахаридов из водорослей уменьшать толерантность к глюкозе. Авторы, используя коммерческий фукоидан из *F. vesiculosus*, установили, что полисахарид может существенно снижать всасывание глюкозы в кровотоки, тем самым улучшая уровень глюкозы

в крови, и уменьшать резистентность к инсулину посредством регуляции сигнального пути ROS/JNK/Act.

Фукоидан из *Sargassum fusiforme* улучшал резистентность к инсулину, активируя путь Nrf2, регулируя структуру кишечной микробиоты и уменьшая воспаление кишечника [78]. В то же время экстракт фукоидана из *Fucus vesiculosus* не оказывал заметного влияния на инсулинорезистентность у пациентов с ожирением, что может быть связано с разной структурой фукоиданов из разных источников [79]. Фукозилированная хондроитинсульфатная полисахаридная фракция из *Cucumaria frondosa* улучшала резистентность к инсулину, активируя передачу сигналов IRS/PI3K/AKT и регулируя экспрессию гена GSK-3 $\beta$  у крыс с СД2 [80].

Ряд исследований сосредоточен на влиянии СПС на активность ключевых ферментов, связанных с метаболическим синдромом. Например, показано, что фукоидан является ингибитором глюкозидазы  $\alpha$ , снижающим постпрандиальную гипергликемию [81]. Высокомолекулярный фукоидан из *F. vesiculosus* также может косвенно снижать постпрандиальную гипергликемию за счёт ингибирования дипептидилпептидазы-IV (DPP-IV) [82], фермента, участвующего в ингибировании быстрой деградации инкретиновых гормонов, что предотвращает постпрандиальную гипергликемию. Ингибирование DPP-IV пролонгирует действие инкретинов и приводит к снижению выработки глюкозы и увеличению выработки инсулина [83]. В некоторых исследованиях изучались изменения в сигнальных путях, связанных с метаболическим синдромом, и экспрессии генов после приёма СПС. Так, например, Н. Уе и соавт. [84] показали значительное влияние СПС из *Enteromorpha prolifera* на метаболизм глюкозы через активацию сигнального пути инсулинового рецептора/инсулинового рецептора-2/фосфоинозитид-3-киназы/протеинкиназы В/гликогенсинтазы-киназы 3 $\beta$  (IR/IRS-2/PI3K/PKB/GSK-3 $\beta$ ), который связан с синтезом гликогена.

Таким образом, различные СПС из разных источников обладают терапевтическим потенциалом против резистентности к инсулину.

## Заключение

НАЖБП является основной причиной хронических патологических процессов и их прогрессирования в печени. Многочисленные исследования показали, что полисахариды водорослей и их производные могут играть значительную роль в снижении массы тела и лечении различных болезней, связанных с ожирением и метаболическим синдромом, что может облегчать или даже предотвращать НАЖБП. Полифункциональность

действия СПС связана с некоторым структурным сходством с компонентами внеклеточных тканей — гепарансульфатами, в том числе, жидких соединительных тканей — плазмы крови и лимфы, в связи с чем они могут имитировать действие эндогенных факторов и регулировать функции систем макроорганизма через важные ключевые рецепторы клеток и ферментов.

СПС соединения способны модулировать чувствительность к инсулину, снижать липогенез *de novo* (через SREBP-1c), увеличивать активность  $\beta$ -окисления жирных кислот, снижая липидную нагрузку в печени. Значительную роль в защите печени при этой болезни играют антиоксидантные и противовоспалительные потенциалы полисахаридов, а также их действие на микробиоту кишечника.

До настоящего времени число клинических исследований эффективности полисахаридов водорослей при НАЖБП ограничено. Как правило, эффект применения полисахаридов у пациентов менее выражен, чем у экспериментальных животных, в связи с чем необходимы дальнейшие клинические исследования с определением необходимых доз, времени и режимов использования или комбинаций этих соединений с лекарственными препаратами или другими биопрепаратами иной химической природы, например, с полифенолами. Возможно, что более эффективными у людей будут химические стандартизованные модификации водорослевых полисахаридов.

Следует отметить, что большинство исследований было проведено с целью возможности предотвращения развития НАЖБП (полисахариды использовали одновременно с высокожировой диетой). В дальнейших исследованиях следует активизировать работы по определению лечебного эффекта полисахаридов при стеатозе печени.

Необходимо также расширение исследований с целью определения значения генетического фона, позволяющих определить лица, способные наиболее эффективно ответить на лечение водорослевыми полисахаридами в рамках персонализированного лечения.

Таким образом, использование полисахаридов в качестве эффективных, безопасных и экономически доступных средств для профилактики и лечения НАЖБП может быть новым направлением в профилактике и терапии этой тяжёлой болезни, эффективной стратегией управления липидным и углеводным обменом. Однако пока остаётся ещё много нерешённых вопросов, которые требуют углублённых междисциплинарных исследований, включая серьёзные рандомизированные клинические испытания на достаточном материале. В дальнейшем эти соединения могут быть использованы в качестве функциональных ингредиентов в пищевой промышленности.

## Литература/References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (4): 104–140. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A. *et al.* Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni, Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii gerontologov i geriatrov i Natsional'nogo obshchestva profilakticheskoi kardiologii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii. 2022; 32(4):104–140. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>. (in Russian)]
- Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Распространённость неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (9): 40–49. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>. [Eustifeeva S.E., Shal'nova S.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.B., Balanova Yu.A., Imayeva A.E. *et al.* Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni sredi naseleniya trudospobnogo vozrasta: assotsiatsii s sotsial'no-demograficheskimi pokazatelyami i povedencheskimi faktorami riska (dannye ESSE-RF-2). Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2022; 21 (9): 40–49. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>. (in Russian)]
- Nassir F. NAFLD: mechanisms, treatments, and biomarkers. *Biomolecules*. 2022; 12(6):824; <https://doi.org/10.3390/biom12060824>.
- Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018; 24 (7): 908–922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
- Tokuhara D. Role of the gut microbiota in regulating non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Front Nutr*. 2021; 8: 700058. doi: 10.3389/fnut.2021.700058.
- Rada P, Gonzalez-Rodriguez A, Garcia-Monzon C, Valverde Á.M. Understanding lipotoxicity in NAFLD pathogenesis: is CD36 a key driver? *Cell Death Dis*. 2020; 11: 802. doi: 10.1038/s41419-020-03003-w.
- Ding R.-B., Bao J., Deng C.-X. Emerging roles of SIRT1 in fatty liver diseases. *Int J Biol Sci*. 2017; 13 (7): 852–867. doi:10.7150/ijbs.19370.
- Kazankov K, Jørgensen S.M.D., Thomsen K.L., Møller J.H., Vilstrup H., George J. *et al.* The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16: 145–159. doi: 10.1038/s41575-018-0082-x.
- Masarone M., Rosato V, Dallio M., Gravina A.G., Aglitti A., Loguercio C. *et al.* Role of oxidative stress in pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 9547613. doi: 10.1155/2018/9547613.
- Paolella G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stasi M., Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 15518–15531. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15518.
- Kirpich I.A., Marsano L.S., McClain C.J. Gut-liver axis, nutrition, and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2015; 48: 923–930. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023.
- Besednova N.N., Saporozhets T.S., Andrukov B.G., Kryzhanovskiy S.P., Ermakova S.P., Kuznetsova T.A. *et al.* Antiparasitic effects of sulfated polysaccharides from marine hydrobionts. *Mar Drugs*. 2021; 19: 637. doi: 10.3390/md19110637.
- Fitton J.H., Stringer D.N., Park A.Y., Karpiniak S.S. Therapies from fucoidan: new developments. *Mar Drugs*. 2019; 17 (10): 571. doi: 10.3390/md17100571.
- Claus-Debonnet H., Nikly E., Nalbantova V., Karcheva-Bahchevanska D., Ivanova S., Pierre G. *et al.* Polysaccharides and their derivatives as potential antiviral molecules. *Viruses*. 2022; 14 (2): 426. doi: 10.3390/v14020426.
- Tokita Y, Hirayama M, Nakajima K, Tamaki K, Iha M, Nagamine T. Detection of fucoidan in urine after oral intake of traditional Japanese seaweed, Okinawa mozuku (*Cladophora okamuranus* Tokida). *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2017; 63:419–421. doi: 10.3177/jnsv.63.419.
- Nagamine T, Nakazato K, Tomioka S, Iha M, Nakajima K. Intestinal absorption of fucoidan extracted from the brown seaweed, *Cladophora okamuranus*. *Mar Drugs*. 2015; 13:48–64. doi: 10.3390/md13010048.
- Крыжановский С.П., Гельцер Б.И., Запорожец Т.С., Ермакова С.П., Беседнова Н.Н. Бурье водоросли Тихого океана в лечении и профилактике атеросклероза. Владивосток: Дальнаука; 2016. [Kryzhanovskiy S.P., Gel'tser B.I., Zaporozhets T.S., Ermakova S.P., Besednova N.N. Бурье водоросли Тихого океана в лечении и профилактике атеросклероза. Владивосток: Дальнаука; 2016. (in Russian)]
- Wang J., Geng L., Yue Y., Zhang Q. Use of fucoidan to treat renal diseases: a review of 15 years of clinic studies. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019; 163: 95–111. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.03.011.
- Lopez-Hortas L., Florez-Fernandez N., Torres M.L., Ferreira-Anta T., Casas M.P., Balboa E.M. *et al.* Applying seaweed compounds in cosmetics, cosmeceuticals and nutraceuticals. *Mar Drugs*. 2021; 19 (10): 552. doi: 10.3390/md19100552.
- Ermakova S., Kusaykin M., Trincone A., Zvyagintseva T. Are multifunctional marine polysaccharides a myth or reality? *Front Chem*. 2015; 3 (39): 39. doi: 10.3389/fchem.2015.00039.
- Alagarsamy K.N., Mathan S., Yan W., Rafieerad A., Sekaran S., Manego H. *et al.* Carbon nanomaterials for cardiovascular theranostics: promises and challenges. *Bioact Mater*. 2021; 6 (8): 2261–2280. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.12.030.
- Tsai M.-Y., Yang W.-C., Lin C.-F., Wang C.-M., Liu H.-Y., Lin C.-S. *et al.* The ameliorative effects of fucoidan in thioacetamid-induced liver injury in mice. *Molecules*. 2021; 26 (7): 1937. doi: 10.3390/molecules26071937.
- Flessa C.-M., Nasiri-Ansari N., Kyrou L., Leca B.M., Lianou M., Chatzigeorgiou A. *et al.* Genetic and diet-induced animal models for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) research. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (24): 15791; doi: 10.3390/ijms232415791.
- Fang T., Wang H., Pan X., Little P.J., Xu S., Weng J. *et al.* Mouse models of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): pathomechanisms and pharmacotherapies. *Int J Biol Sci*. 2022; 18 (15): 5681–5697. doi: 10.7150/ijbs.65044.
- Lieber C.S., Leo M.A., Mak K.M., Xu Y., Cao Q., Ren C., Ponomarenko A., DeCarli L.M. Model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79 (3): 502–509. doi: 10.1093/ajcn/79.3.502.
- Larter C., Yeh M. Animal models of NASH: getting both pathology and metabolic context right. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23 (11): 1635–1648. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05543.x.
- Маев Д.Н., Андреев Ю.А., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиции современной медицины. М.: Прима Принт; 2020. [Maev D.N., Andreev Yu.A., Kucheryavyy Yu.A., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Nealkogol'naya zhirovaia bolezni' pecheni s pozitsii sovremennoi meditsiny. Moscow: Prima Print; 2020. (in Russian)]
- Крыжановский С.П. Биологически активные вещества из морских гидробионтов в коррекции метаболических нарушений при дислипидемии (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... докт. мед. наук. Владивосток; 2016. [Kryzhanovskiy S.P. Biologicheski aktivnye veshchestva iz morskikh gidrobiontov v korrektsii metabolicheskikh narushenii pri dislipidemii (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie): Dis. ... dokt. med. nauk. Vladivostok; 2016. (in Russian)]
- Zhang Q., Fan X.Y., Guo W.L., Cao Y.J., Lin Y.C., Cheng W.J. *et al.* The protective mechanisms of macroalgae *Laminaria japonica* consumption against lipid metabolism disorders in high-fat diet-induced hyperlipidemic rats. *Food Funct*. 2020; 11: 3256–3270. doi: 10.1039/d0fo00065e.
- Yokota T., Nomura K., Nagashima M., Kamimura N. Fucoidan alleviates high-fat diet-induced dyslipidemia and atherosclerosis in apoE(shl) mice deficient in apolipoprotein E expression. *J Nutr Biochem*. 2016; 32: 46–54. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.01.011.
- Душкин М.И. Макрофаги и атеросклероз: патофизиологические и терапевтические аспекты. Буллетень СО РАМН. 2006; 2: 47–55. [Dushkin M.I. Makrofagi i ateroskleroz: patofiziologicheskie i terapevticheskie aspekty. Byul SO RAMN. 2006; 2: 47–55. (in Russian)]
- Kim M.J., Chang U.J., Lee J.S. Inhibitory effects of fucoidan in 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Mar Biotechnol*. 2009; 11: 557–562. doi: 10.1007/s10126-008-9170-1.
- Han L.K., Kensaku G., Hiromichi O. Anti-obesity effects of fucoidan prepared from *Cladophora okamuranus* tokida (Okinawamozuku). *Japan J Constitution Med*. 2004; 66:55–60.
- Yokota T., Nagashima M., Ghazizadeh M., Kawanami O. Increased effect of fucoidan on lipoprotein lipase secretion in adipocytes. *Life Sci*. 2009; 84: 523–529. doi: 10.1016/j.lfs.2009.01.020.
- Zhao J., Hu B., Xiao H., Yang Q., Cao Q., Li X. *et al.* Fucoidan reduces lipid accumulation by promoting foat cell autophagy via TFEB. *Carbohydr Polym*. 2021; 268: 118247. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118247.
- Ylitalo R., Lehtinen S., Wuolijoki E., Ylitalo P., Lehtimäki T. Cholesterol-lowering properties and safety of chitosan. *Drug Res*. 2002; 52 (1): 1–7. doi: 10.1055/s-0031-1299848.
- Cai M., Chen Y., Wang Y., Fang Q., He X., Wu W. *et al.* Sulfated glucuronomannan hexasaccharide G6S1 enhanced lipolysis and lipophagy via

- PPAR $\alpha$  pathway. *Int J Biochem Cell Biol.* 2021; 139: 106067. doi: 10.1016/j.biocel.2021.106067.
38. He D., Yan L., Zhang J., Li E., Wu Y., Su L. et al. Sargassum fusiforme polysaccharide attenuates high-sugar-induced lipid accumulation in HepG2 cells and *Drosophila melanogaster* larvae. *Food Sci Nutr.* 2021; 9 (10): 5590–5599. doi: 10.1002/fsn3.2521.
  39. Кузнецова Т.А., Гельцер Б.И., Запорожец Т.С., Ермакова С.П., Беседнова Н.Н. Фукоидан из бурой водоросли *Fucus evanescens*: новые перспективы в лечении атеросклероза. *Российский биотерапевтический журнал.* 2017; 16(1): 83–87. doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-1-82-87>. [Kuznetsova T.A., Gel'tser B.I., Zaporozhets T.S., Ermakova S.P., Besednova N.N. Fucoidan iz buroi vodorosli *Fucus evanescens*: novye perspektivy v lechenii ateroskleroza. Rossiiskii Bioterapevticheskii Zhurnal. 2017; 16:83–87. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-1-82-87>. (in Russian)]
  40. Smirne C., Croce E., Benedetto D.D., Cantaluppi V., Comi C., Sainaghi P.P. et al. Oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. *Livers.* 2022; 2 (1): 30–76. doi: <https://doi.org/10.3390/livers2010003>.
  41. Салль Т.С., Щербаклова Е.С., Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Бакулин И.Г., Демьянова Е.В. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина.* 2021; 24 (4): 120–131. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed2021124041120>. [Sall' T.S., Shcherbakova E.S., Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Bakulin I.G., Dem'yanova E.V. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni. Profilakticheskaya Meditsina. 2021; 24 (4): 120–131. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed2021124041120>. (in Russian)]
  42. Кравченко С.Д., Козлова Н.М., Тирикова О.В. Методы оценки окислительного стресса в качестве потенциальных биомаркеров при НАЖБП. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2022; 8 (122). doi: <https://doi.org/10.23670/IRE.2022.122.86>. [Krauchenko S.D., Kozlova N.M., Tirikova O.V. Metody otsenki oksiditel'nogo stressa v kachestve potentsial'nykh biomarkerov pri NAZhBP. Mezhdunarodnyi Nauchno-Issledovatel'skii Zhurnal 2022; 8 (122). doi: <https://doi.org/10.23670/IRE.2022.122.86>. (in Russian)]
  43. Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А., Крыжановский С.П., Ермакова С.П., Беседнова Н.Н. Функциональные пищевые продукты на основе полисахаридов из морских водорослей. *Владивосток: Дальнаука;* 2020. [Zaporozhets T.S., Kuznetsova T.A., Kryzhanovskii S.P., Ermakova S.P., Besednova N.N. Funktsional'nye pishchevye produkty na osnove polisakharidov iz morskikh vodoroslei. Vladivostok: Dal'nauka; 2020. (in Russian)]
  44. Pria R.R., Khora S.S. Chapter 33 — Antioxidant potentials of polysaccharides derived from marine brown algae. *Marine Antioxidants.* 2023; 433–448. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95086-2.00012-6>.
  45. Wang Q., Song Y., He Y., Ren D., Kow F., Qiao Z. et al. Structural characterization of algae *Costaria costata* fucoidan and its effects on CCl<sub>4</sub> — induced liver injury. *Carbohydrate Polymers.* 2014; 107: 247–254. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.02.071.
  46. Begum R., Howlader S., Mamun-Or-Rashid A.N.M., Rafiquzzaman S.M., Ashraf G.M., Albadrani G.M., Sayed A.A. et al. Antioxidant and signal-modulating effects of brown seaweed-derived compounds against oxidative stress-associated pathology. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 1: 9974890. doi: 10.1155/2021/9974890.
  47. Yuan Z., Liu T., Wang Z., Xu Y., Zhang Q., Luo Di. Low molecular weight fucoidan attenuates liver injury via SIRT1/AMPK/PGC1 $\alpha$  axis in db/db mice. *Int J Biol Macromol.* 2018; 112: 929–936. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.02.072.
  48. Heeba G.H., Morsy M.A. Fucoidan ameliorates steatohepatitis and insulin resistance by suppressing oxidative stress and inflammatory cytokine in experimental non-alcoholic fatty liver disease. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015; 40 (3): 907–914. doi: 10.1016/j.etap.2015.10.003.
  49. Ryu M.J., Chung H.S. Fucoidan reduces oxidative stress by regulating the gene expression of HO-1 and SOD-1 through the Nrf2/ERK signaling pathway in HaCaT cells. *Mol Med Rep.* 2016; 14 (4): 3255–3260. doi: 10.3892/mmr.2016.5623.
  50. Дуданова О.П., Шиповская А.А., Курбатова И.В. Маркеры печеночно-клеточного повреждения и воспаления при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени. *Гастроэнтерология печени.* 2017; 3: 16–20. [Dudanova O.P., Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V. Markery pechenochno-kletochnogo povrezhdeniya i vospaleniya pri rannei forme nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni. Gastroenterologiya Pečeni. 2017; 3: 16–20. (in Russian)]
  51. Крылов В.Б., Устюжанина Н.Е., Нифантьев Н.Э. Синтез низкомолекулярных углеводных миметиков гепарина. *Биоорганическая химия.* 2011; 37 (6): 745–779. [Krylov V.B., Ustyuzhanina N.E., Nifant'ev N.E. Sintez nizkomolekulyarnykh uglevodnykh mimetikov geparina. Bioorganicheskaya Khimiya. 2011; 37 (6): 745–779. (in Russian)]
  52. Bachelet L., Bertholon I., Lavigne D., Vassy R., Jandrot-Perrus M., Chaubert F. et al. Affinity of low molecular weight fucoidan for P-selectin triggers its binding to activated human platelets. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790 (2): 141–146. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.10.008.
  53. Senni K., Gueniche F., Foucault-Berthaud A., Igonjdo-Tchen S., Fioretti F., Collic-Jouault S. et al. Fucoidan a sulfated polysaccharide from brown algae is a potent modulator of connective tissue proteolysis. *Arch Biochem Biophys.* 2006; 445 (1): 56–64. doi: 10.1016/j.abb.2005.11.001.
  54. Park H.Y., Han M.H., Park C., Jin C.Y., Kim G.Y., Choi I.W. et al. Anti-inflammatory effects of fucoidan through inhibition of NF- $\kappa$ B, MAPK and Akt activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia cells. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49 (8): 1745. doi: 10.1016/j.fct.2011.04.020.
  55. Du X., Jiang S., Liu H., Xin X., Li J., Geng M. et al. MS80, a novel sulfated polysaccharide, inhibits CD40-NF-kappa B pathway via targeting RIP2. *Mol Cell Biochem.* 2010; 337 (1–2): 277–285. doi: 10.1007/s11010-009-0309-9.
  56. Miyazaki T., Shirakami Y., Kubota M., Ideta T., Kochi T., Tanaka H. et al. Sodium alginate prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis and liver carcinogenesis in obese and diabetic mice. *Oncotarget.* 2016; 7: 10448–10458; doi: 10.18632/oncotarget.7249.
  57. Shih P.H., Shiue S.J., Chen C.N., Cheng S.W., Lin H.Y., Wu L.W. et al. Fucoidan and fucoxanthin attenuate hepatic steatosis and inflammation of NAFLD through modulation of leptin/adiponectin axis. *Mar Drugs.* 2021; 19 (3):148. doi: 10.3390/md19030148.
  58. He S., Peng W.B., Zhou H.L. Combination treatment of deep sea water and fucoidan attenuates high glucose-induced insulin-resistance in HepG2 hepatocytes. *Mar Drugs.* 2018 Feb 2; 16 (2): 48. doi: 10.3390/md16020048.
  59. Богомолов П.О., Мацевич М.В., Кокина К.Ю., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. Патогенетическое обоснование подходов к лечению НАЖБП. *Клиническая медицина.* 2017; 95 (12): 1077–1086. doi: <https://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-12-1077-1085>. [Bogomolov P.O., Matsievich M.V., Kokina K.Yu., Maiorov A.Yu., Mishina E.E. Patogeneticheskoe obosnovanie podkhodov k lecheniyu NAZhBP. Klinicheskaya Meditsina. 2017; 95 (12): 1077–1086. doi: <https://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-12-1077-1085>. (in Russian)]
  60. Ji Y., Yin Y., Li Z., Zhang W. Gut microbiota-derived components and metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients.* 2019; 11 (8): 1712. doi: 10.3390/nu11081712.
  61. Tokuhara D. Role of the gut microbiota in regulating non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Front Nutr.* 2021; 8: 700058. doi: 10.3389/fnut.2021.700058.
  62. Nassir E., Ibdah J.A. Sirtuins and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (46): 10084–10092. doi: 10.3748/wjg.v22.i46.10084.
  63. Petrasek J., Iracheta-Vellve A., Csak T., Szabo G. STING-IRF3 pathway links endoplasmic reticulum stress with hepatocyte apoptosis in early alcoholic liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110 (41): 16544–9. doi: 10.1073/pnas.1308331110.
  64. Yun Y., Kim H.N., Lee E.J., Ryu S., Chang Y., Shin H. et al. Fecal and blood microbiota profiles and presence of nonalcoholic fatty liver disease in obese versus lean subjects. *PLoS ONE.* 2019; 14 (3): e0213692. doi: 10.1371/journal.pone.0213692. eCollection 2019.
  65. Shen W., Shen M., Zhao X., Zhu H., Yang Y., Lu S. et al. Anti-obesity effect of capsaicin in mice fed with high-fat diet is associated with an increase in population of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol.* 2017; 8:272. doi: 10.3389/fmicb.2017.00272.
  66. Besten G., Bleeker A., Gerding A., van Eunen K., Havinga R., van Dijk T.H. et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR $\gamma$ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes.* 2015; 64 (7): 2398–2408. doi: 10.2337/db14-1213.
  67. Silva Y.P., Bernardi A., Frozza R.L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 25. doi: 10.3389/fendo.2020.00025.
  68. Wan Y., Liu L., Zhang B., Wang S., Wang X., Chen K. et al. Structural characterization and anti-non-alcoholic fatty liver effect of high-sulfated *Ulva pertusa* polysaccharide. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (1): 62. doi: 10.3390/ph16010062.
  69. Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Макаренкова И.Д., Тимченко Н.Ф., Беседнова Н.Н., Звягинцева Т.Н. и др. Пребиотический потенциал полисахаридов из бурой водоросли *Fucus evanescens* и значение для клинического использования. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2012; 1 (47): 37–40. [Kuznetsova T.A., Zaporozhets T.S., Makarenkova I.D., Timchenko N.F., Besednova N.N., Zvyagintseva T.N. i dr. Prebioticheskii potentsial polisakharidov iz buroi vodorosli *Fucus evanescens* i znachenie dlya klinicheskogo ispol'zovaniya. Tikhookeanskii Zhurnal. 2012; 1 (47): 37–40. (in Russian)]
  70. Kawachi S., Horibe S., Sasaki N., Tanahashi T., Mizuno S., Hamaguchi T. et al. Inhibitory effects of sodium alginate on hepatic steatosis in

- mice induced by a methionine- and choline-deficient diet. *Mar Drugs*. 2019; 17 (2): 104. doi: 10.3390/md17020104.
71. *Nguyen S.G., Kim J., Guevarra R.B., Lee J.H., Kim E., Kim S.I. et al.* Laminarin favorably modulates gut microbiota in mice fed a high-fat diet. *Food Funct*. 2016; 7 (10): 4193–4201. doi: 10.1039/c6fo00929h.
  72. *Hentati F, Tounsi L., Djomdi D., Pierre G., Delattre C., Ursu A.V. et al.* Bioactive polysaccharides from seaweeds. *Molecules*. 2020; 25 (14): 3152. doi: 10.3390/molecules25143152.
  73. *Yang L., Wang L., Zhu C., Wu J., Yuan Y., Yu L. et al.* Laminarin counteracts diet-induced obesity associated with glucagon-like peptide-1 secretion. *Oncotarget*. 2017; 8 (59): 99470–99481. doi: 10.18632/oncotarget.19957.
  74. *Li Y., Qin J., Cheng Y., Lv D., Li M., Qi Y. et al.* Marine sulfated polysaccharides: preventive and therapeutic effects on metabolic syndrome: a review. *Mar Drugs*. 2021; 19 (11): 608. doi: 10.3390/md19110608.
  75. *Wang J., Hu S., Jiang W., Song W., Cai L., Wang J.* Fucooidan from sea cucumber may improve hepatic inflammatory response and insulin resistance in mice. *Int Immunopharmacol*. 2016; 3: 15–23. doi: 10.1016/j.intimp.2015.12.009.
  76. *Chu X., Zhou Y., Zhang S., Liu S., Li G., Xin Y. et al.* Chaetomorpha linum polysaccharides alleviate NAFLD in mice by enhancing the PPAR $\alpha$ /CPT-1/MCAD signaling. *Lipids Health Dis*. 2022; 21: 140. doi: 10.1186/s12944-022-01730-x.
  77. *Wang X., Shan X., Dun Y., Cai C., Hao J., Li G. et al.* Anti-metabolic syndrome effects of fucoidan from *Fucus vesiculosus* via reactive oxygen species-mediated regulation of JNK, Act, and AMPK signaling. *Molecules*. 2019; 24 (18): 3319. doi: 10.3390/molecules24183319.
  78. *Zhang Y., Zuo J., Yan L., Cheng Y., Li Q., Wu S. et al.* Sargassum fusiforme fucoidan alleviates high-fat diet-induced obesity and insulin resistance associated with the improvement of hepatic oxidative stress and gut microbiota profile. *J Agric Food Chem*. 2020; 68: 10626–10638. doi: 10.1021/acs.jafc.0c02555.
  79. *Wright C.M., Bezabhe W., Fitton J.H., Stringer D.N., Bereznicki L.R.E., Peterson G.M.* Effect of a fucoidan extract on insulin resistance and cardiometabolic markers in obese, nondiabetic subjects: A randomized, controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2019; 25: 346–352. doi: 10.1089/acm.2018.0189.
  80. *Zhu Q., Lin L., Zhao M.* Sulfated fucan/fucosylated chondroitin sulfate-dominated polysaccharide fraction from low-edible-value sea cucumber ameliorates type 2 diabetes in rats: New prospects for sea cucumber polysaccharide based-hypoglycemic functional food. *Int J Biol Macromol*. 2020; 159: 34–45. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.043.
  81. *Shan X., Liu X., Hao J., Cai C., Fan F., Dun Y. et al.* *In vitro* and *in vivo* hypoglycemic effects of brown algal fucoidans. *Int J Biol Macromol*. 2016; 82: 249–255. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.11.036.
  82. *Pozharitskaya O.N., Obluchinskaya E.D., Shikov A.N.* Mechanisms of bioactivities of fucoidan from the brown seaweed *Fucus vesiculosus* of the barents sea. *Mar Drugs*. 2020; 18: 275–278. doi: 10.3390/md18050275.
  83. *Hu T., Liu D., Chen Y., Wu J., Wang S.* Antioxidant activity of sulfated polysaccharide fractions extracted from *U. pinnatifida* *in vitro*. *Int J Biol Macromol*. 2010; 46 (2): 193–198. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2009.12.004.
  84. *Ye H., Shen Z., Cui J., Zhu Y., Li Y., Chi Y. et al.* Hypoglycemic activity and mechanism of the sulfated rhamnose polysaccharides chromium(III) complex in type 2 diabetic mice. *Bioorg Chem*. 2019; 88: 102942. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.102942.

Поступила / Received 29.05.2023  
 Доработана / Revised 10.03.2024  
 Принята в печать / Accepted 15.04.2024

## Информация об авторах

*Крыжановский Сергей Петрович* — д. м. н., член-корреспондент РАН, научный руководитель Медицинского объединения Дальневосточного отделения Российской академии наук (МО ДВО РАН), Владивосток, Россия

*Гусева Людмила Григорьевна* — главный врач Медицинского объединения Дальневосточного отделения Российской академии наук (МО ДВО РАН), Владивосток, Россия

*Добряков Евгений Юрьевич* — к. м. н., заведующий эндоскопическим отделением Медицинского объединения Дальневосточного отделения Российской академии наук (МО ДВО РАН), Владивосток, Россия

*Федянина Людмила Николаевна* — д. м. н., профессор Департамента фундаментальной медицины Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного Федерального университета, Владивосток, Россия

*Запорожец Татьяна Станиславовна* — д. м. н., главный научный сотрудник НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

## About the authors

*Sergey P. Kryzhanovskiy* — D. Sc. in Medicine, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

*Lyudmila G. Guseva* — Chief Physician of the Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

*Evgeny Yu. Dobryakov* — Ph. D. in Medicine, Head of the Endoscopy Department of the Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

*Lyudmila N. Fedyanina* — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Fundamental Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

*Tatyana S. Zaporozhets* — D. Sc. in Medicine, Chief Researcher at the Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov of Rospotrebnadzor (Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare), Vladivostok, Russia