

Препараты на основе бурых водорослей: биологические свойства, возможности применения в медицине и диетологии

С.Ю.Калинченко^{1,3}, А.С.Смыкалова^{1,2}, Л.О.Ворслов^{1,3}

¹Клиника профессора Калинченко, Москва, Российская Федерация;

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация;

³Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Показано, что, обладая высоким содержанием диетических волокон, минералов и витаминов наряду с низким содержанием жиров, морская водоросль *Fucus vesiculosus*, обладает и особой комбинацией макро- и микроэлементов. В составе этой водоросли присутствуют полисахариды фукоидан и ламинарин, альгиновая кислота и ее соли, более 20 различных микро- и макроэлементов, витамины, полифенолы, пигменты, липиды, аминокислоты, углеводы и жиры. Отмечено, что фукоиданы снижают выраженность окислительного стресса и воспалительной реакции – базовых патофизиологических процессов, лежащих в основе большого количества заболеваний. Показаны их противоопухолевая, противовирусная и антибактериальная активность, антигипергликемические и антигиперхолестеринемические эффекты альгиновой кислоты, что указывает на потенциальную возможность применения альгинатов или богатых ими продуктов с целью профилактики и/или лечения ожирения, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Отмечается, что, несмотря на достаточно изученную к настоящему времени нутрицевтическую ценность и перспективы применения компонентов водорослей в медицине и диетологии, традиционные способы употребления в виде БАД существенно снижают их биологическую эффективность для человека. Максимальная биодоступность компонентов водорослей может быть обеспечена путем разрушения клеточной оболочки и перевода исходных веществ цитоплазмы клетки водоросли в коллоидную форму (желе) с сохранением всех БАВ в нативной форме.

Ключевые слова: альгиновая кислота, антиоксидантная активность, биологически активные вещества, бурые водоросли, ламинарины, фукоиданы

Для цитирования: Калинченко С.Ю., Смыкалова А.С., Ворслов Л.О. Препараты на основе бурых водорослей: биологические свойства, возможности применения в медицине и диетологии. Вопросы диетологии. 2019; 9(1): 25–32. DOI: 10.20953/2224-5448-2019-1-25-32

Brown seaweed preparations: biological properties, potential for using in medicine and dietetics

S.Yu.Kalinchenko^{1,3}, A.S.Smykalova^{1,2}, L.O.Vorslov^{1,3}

¹Professor Kalinchenko Clinic, Moscow, Russian Federation;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

As has been shown, having high contents of dietetic fibers, minerals and vitamins, along with low fat levels, the brown alga *Fucus vesiculosus* contains a special combination of macro- and trace elements. The chemical composition of this seaweed contains polysaccharides fucoidan and laminarin, algic acid and its salts, over 20 various trace and macro-elements, vitamins, polyphenols, pigments, lipids, amino acids, carbohydrates, and fats. As is noted, fucoidans reduce the severity of oxidative stress and inflammatory reaction – basic pathophysiological processes underlying a great number of diseases. Their antitumour, antiviral and antibacterial activities, the antihyperglycaemic and antihypercholesterolemic effects of algic acid have been demonstrated, that are indicative of the possibility of using alginates or alginate-rich products for prevention and/or treatment of obesity, diabetes mellitus type 2, cardiovascular diseases and metabolic syndrome. As is pointed out, despite the nutritional value and potential of using seaweed components in medicine and dietetics, sufficiently well investigated by now, the traditional ways of their use as nutritional supplements considerably decrease their biological effectiveness for humans. The maximal bioavailability of seaweed components might be ensured by destroying algal cell walls and converting the initial substances of seaweed cell cytoplasm to the colloid (gel-like) form with preservation of all BAS in the native form.

Key words: algic acid, antioxidant activity, biologically active substances, brown algae, laminarins, fucoidans

For citation: Kalinchenko S.Yu., Smykalova A.S., Vorslov L.O. Brown seaweed preparations: biological properties, potential for using in medicine and dietetics. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2019; 9(1): 25–32. (In Russian). DOI: 10.20953/2224-5448-2019-1-25-32

Для корреспонденции:

Калинченко Светлана Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Телефон: (495) 937-3403

E-mail: kalinchenko@list.ru

Статья поступила 11.01.2019 г., принята к печати 25.03.2019 г.

For correspondence:

Svetlana Yu. Kalinchenko, MD, PhD, DSc, professor, head of the chair of endocrinology, faculty of advanced medical training, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

Phone: (495) 937-3403

E-mail: kalinchenko@list.ru

The article was received 11.01.2019, accepted for publication 25.03.2019

На протяжении столетий морские водоросли являются неотъемлемой частью традиционной кухни народов Китая, Японии и Кореи. Еще в Средние века врачи предпринимали попытки их применения для лечения некоторых заболеваний, а также в качестве средства для укрепления и оздоровления организма. В Европе активное использование водорослей началось с развитием процедур талассотерапии в XVIII в. Наиболее известны бурые водоросли (фукус и ламинария), особенностью которых является высокое содержание йода и его соединений, в связи с чем предполагают, что йод впервые был обнаружен именно в бурых водорослях [1–3].

В последние десятилетия отмечается повышение интереса к применению водорослей в медицине и диетологии в связи с установленным высоким содержанием в них биологически активных веществ (БАВ). Показано, что морские гидробионты характеризуются способностью накапливать микро- и макроэлементы, содержащиеся в морской воде. В связи с этим появился термин «marine organic drugs» – органические морские препараты.

Повышению интереса к нутрицевтическому потенциалу морских водорослей способствовало опубликованное в начале 2000-х гг. исследование о влиянии культуры и рациона питания на состояние сердечно-сосудистой системы представителей популяции населения японского острова Окинава. Известно, что каждый четвертый житель Японии старше 65 лет, а более 61 тыс. человек перешагнули вековой рубеж. Средняя продолжительность жизни японских мужчин составляет 80 лет, женщин – 86 лет, а активный период жизни длится соответственно до 70 и 73 лет [1, 2].

При этом «индекс концентрации долгожителей» на острове Окинава в 2 раза выше, чем во всей стране, в популяции островитян установлена более низкая доля смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Характерно, что рацион жителей острова существенно отличается от такового в других регионах Японии. Была выдвинута гипотеза о том, что особенности рациона и культуры питания являются ключевым фактором, определяющим их состояние здоровья и долголетие. Установлено, что особенностью рациона жителей Окинавы является употребление в пищу морских водорослей (в основном бурых и красных с минимальной термической обработкой) наряду с продуктами питания, богатыми полиненасыщенными жирными кислотами и природными антиоксидантами. Полученные данные послужили началом углубленного изучения химических и биологических свойств морских водорослей, особенностей влияния содержащихся в них БАВ на организм человека.

Среди пригодных к употреблению в пищу выделяют зеленые, сине-зеленые, красные и бурые водоросли. Внимание специалистов в наибольшей степени привлекает спирулина, очень богатая легкоусвояемым белком, а также бурые водоросли, для которых, как полагают, характерен наибольший потенциал терапевтического применения вследствие наличия в их составе специфических БАВ.

В данной статье мы рассмотрим биохимический состав и области потенциального диетологического применения бурых водорослей на примере фукуса пузырчатого (*Fucus vesiculosus*) как наиболее известного и распространенного

в Российской акватории представителей рода фукусовых. Обладая высоким содержанием диетических волокон, минералов и витаминов наряду с низким содержанием жиров, морские водоросли, принадлежащие этому роду, обладают особой комбинацией макро- и микроэлементов, которые обуславливают интерес к ним специалистов в области нутрицевтики. Согласно опубликованному в 2012 г. отчету Европейского агентства по оценке лекарственных препаратов (EMA), в составе фукуса пузырчатого присутствуют полисахариды фукоидан и ламинарин, встречающиеся только в бурых водорослях, альгиновая кислота и ее соли, более 20 различных микро- и макроэлементов, витамины, полифенолы, пигменты, липиды, аминокислоты, углеводы и жиры.

Фукоидан. Фукус приобрел известность благодаря фукоидану, который играет важную структурную и защитную роль у бурых водорослей. Химически фукоиданы представляют собой сложные сульфатированные полисахариды с молекулярной массой от 100 до 1600 кДа, состоящие в основном из фукозы и сульфата, хотя могут присутствовать и другие моносахариды (манноза, галактоза, глюкоза, ксилоза и др.), уроновые кислоты, ацетильные группы и белки [3, 4]. Независимо от высокой вариабельности, присущей этим полисахаридам, структура фукоиданов обычно состоит из основы – связанных α -L-фукопиранозных остатков, которые могут быть разделены на два типа: тип I, состоящий из длинных цепей связанных α -L-фукопиранозных остатков, и тип II, состоящий из чередующихся свободных и связанных α -L-фукопиранозных остатков. Для фукоиданов из фукуса характерны структуры типа II, эти вещества состоят из фукозы и сульфата, хотя могут присутствовать и небольшие количества других моносахаридов. Концентрация фукоидана может составлять до 26% сухого веса (СВ) фукуса пузырчатого [5–7].

Проведенные исследования показали, что фукоиданы снижают выраженность окислительного стресса и воспалительной реакции базовых патофизиологических процессов, лежащих в основе большого количества заболеваний. По данным ряда авторов, эти полисахариды могут выступать в качестве антиоксидантов, как за счет снижения количества активных форм кислорода, перекисей, так и за счет стимуляции антиоксидантной системы клетки – повышения активности ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В культуре микролигандных клеток BV2, обработанными фукоиданом, было отмечено снижение экспрессии ряда провоспалительных медиаторов – оксида азота (NO), простагландина E2 (ПГЕ2), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), синтазы оксида азота (iNOS), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (МХБ-1). Установлено также ингибирующее действие этого полисахарида в отношении ряда сигнальных путей воспаления за счет снижения уровня ядерного фактора- κ B (NF- κ B), протеинкиназы B (Akt), внеклеточной сигнально-регулируемой киназы (ERK), c-Jun N-терминальной киназы (JNK) и митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38-MAPK) [8–10].

Противовоспалительные свойства фукоидана были убедительно продемонстрированы в некоторых исследованиях

in vivo. Так, сывороточные уровни ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 у мышей при введении животным липополисахарида (ЛПС) были значительно снижены при пероральном применении фукоидана в дозе 50 мг/кг массы тела. При этом было показано снижение экспрессии ИЛ-6 при моделировании у животных колита и язвенного поражения желудка. Пероральное введение этого полисахарида крысам в дозе 20 мг/кг снижало уровень индуцированного аспирином повышения концентраций ПГЕ2 и ИЛ-6, в то же время значительно увеличивало экспрессию противовоспалительного ИЛ-10 [11]. Уровни трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и NO также были снижены в печени животных, получавших фукоидан, по сравнению с контрольными животными.

Имеются сообщения о возможных антидиабетических свойствах фукоиданов вследствие их способности ингибировать активность α -амилазы и α -глюкозидазы, что приводит к уменьшению абсорбции глюкозы в кровотоке. Было показано, что фукоидан увеличивает экспрессию рецепторов GLUT-4, PPAR- γ и C/EBP α в адипоцитах, тем самым повышая их чувствительность к инсулину. Продемонстрировано, что пероральное введение фукоидана уменьшает уровень глюкозы в крови натощак, а также концентрацию гликозилированного гемоглобина у мышей. В экспериментальных исследованиях показано, что после 13-недельного приема в дозировке 75 мг/кг фукоидан оказывает ряд положительных воздействий на организм: снижает уровень глюкозы в крови; нормализует уровень инсулина в сыворотке крови; уменьшает патологические изменения поджелудочной железы [10].

Установлена антикоагулянтная и противоопухолевая активность фукоиданов. Так, в нескольких исследованиях *in vitro* показано, что фукоиданы, полученные из разных видов бурых водорослей, проявляют гепариноподобные антикоагулянтные свойства посредством активации плазматического антитромбина-III и ингибирования тромбина, кофактора II гепарина и фактора коагуляции Ха [12]. В работах *in vivo* также были продемонстрированы многообещающие результаты изучения антикоагулянтной активности фукоидана, однако в этих исследованиях был использован парентеральный путь введения вещества в организм экспериментальных животных [7, 9].

Установлено, что в качестве противоопухолевого агента фукоиданы могут запускать один или несколько механизмов действия в зависимости от линий клеток-мишеней. Например, было показано, что антипролиферативное влияние фукоидана *in vitro* на клетки меланомы B16 или клетки H-Sultan лимфомы человека является результатом активации каспазы 3, тогда как в клетках рака молочной железы MCF-7 HeLa и клетках рака толстой кишки HT-29 апоптотическая цепная реакция инициировалась активацией каспаз 8/9. В экспериментах на клетках карциномы легкого A549 и клетках Raji было обнаружено, что фукоидан подавляет экспрессию матриксных металлопротеиназ 2 и 9 соответственно [13, 14]. Также было установлено, что фукоиданы блокируют образование агрегатов опухолевых клеток, выступающих в качестве тромбов, то есть нарушают механизмы транспорта и фиксации опухолевых клеток в метастатическом узле, что продемонстрировано в отношении метастатических клеток рака молочной железы MDA-MB-231 [15].

При приеме пищи, богатой фукоиданом, с этим веществом взаимодействуют прежде всего клетки желудочно-кишечного тракта. Поэтому наиболее вероятно, что противоопухолевая активность фукоиданов в максимальной степени выражена именно в отношении этих клеток. В нескольких исследованиях сообщается об эффективной антипролиферативной активности фукоидана в отношении различных линий клеток толстой кишки и желудка, включая клетки рака толстой кишки HT-29, HCT-15 и HCT-116, а также линии клеток рака желудка человека MKN45 и Hs6 77.st. Исследования *in vivo*, проведенные на различных моделях онкопатологии – рака толстой кишки, гепатоцеллюлярного рака, саркомы и лейкемии – также продемонстрировали положительные эффекты перорального введения фукоиданов [13–15].

Антивирусная активность является еще одним достаточно изученным свойством фукоиданов. Эти вещества ингибируют широкий спектр вирусов, включая аденовирус III, вирус ЕСНО6, вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус денге, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [16]. Несмотря на то, что многие из этих исследований были проведены с использованием фукоиданов, полученных не из фукуса пузырчатого, в ряде работ подтверждена выраженная антивирусная активность фукоидана *in vitro*, связанная со степенью его сульфирования. Недавно фукоидан из фукуса пузырчатого был успешно протестирован против ВПГ, с использованием фракции с самым высоким содержанием сульфата. Кроме того, оценка влияния фукоидана на трансфецированные вирусом гепатита В (HBV) гепатоциты показала дозозависимое ингибирующее действие на репликативные промежуточные продукты вирусной ДНК путем усиления активности ERK-пути и активации интерферона типа I. Эти анти-HBV-эффекты были дополнительно подтверждены *in vivo* на мышах, инфицированных HBV [17]. В этом исследовании был использован внутрибрюшинный путь введения. В связи с этим, безусловно, необходимы дальнейшие исследования для понимания потенциального анти-HBV-эффекта этих полисахаридов при пероральном введении. В связи с этим для лучшего понимания фармакокинетических характеристик фукоидана при его пероральном приеме было впервые проведено исследование, в котором крысам линии Wistar вводили фукоидан внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг массы. Было установлено, что накопление фукоидана происходит преимущественно в почках с максимальной концентрацией (C_{max}) = 1,23 мкг/г (через 5 ч), селезенке (C_{max} = 0,78 мкг/г через 3 ч) и печени (C_{max} = 0,53 мкг/г через 2 ч) [18].

Имеются сообщения и о противобактериальном эффекте фукоидана, а также способности снижать массу тела.

Ламинарины представляют собой глюканы водорослей, которые служат для них резервными соединениями. Несмотря на то, что эти вещества более характерны для рода ламинариевых, их концентрация в фукусе может быть значимой в отношении выраженного биологического действия [19]. Эти глюканы состоят из небольших линейных полисахаридов со средней молекулярной массой 5 кДа, состоящих из 20–50 глюкозных остатков, связанных β -гликозидными связями. Интерес к ламинаринам (и их производным) обусловлен потенциальной биоактивностью этих веществ, в том

числе антиоксидантным, противоопухолевым, противомикробным, иммуномодулирующим и антикоагулянтным действием [20–22].

Альгиновая кислота – полисахарид исключительно водорослевого происхождения, в наибольшем количестве присутствующий в бурых водорослях. Его концентрация в фукусе пузырчатом может достигать 59%. Это вещество, как правило, присутствует в стенках клеток, где играет важную структурную роль, способствуя гибкости водорослей, а также удержанию влаги. Благодаря свойствам геля, а также выраженным стабилизирующим и водоудерживающим характеристикам, альгиновая кислота представляет собой продукт, используемый в ряде промышленных отраслей, включая текстильную, медицинскую, фармацевтическую и косметическую [23]. Но прежде всего вещество применяется в пищевой промышленности, преимущественно в качестве загустителей, гелей, эмульгаторов и стабилизаторов для улучшения текстурного качества таких продуктов, как салатные заправки, мороженое, фруктовые желе, молочные напитки и другие. Кроме того, хелатирующие свойства, биосовместимость и неантигенность, способность к биологическому разложению – все эти качества обеспечили растущий интерес к использованию данных полисахаридов в биомедицинских целях [23–25].

Выявлено, что диетические альгинаты обладают рядом потенциально полезных физиологических эффектов в отношении желудочно-кишечного тракта: способствуют регуляции прохождения по кишечнику перерабатываемой пищи, стимулируют рост благоприятной микробиоты в кишечнике. Кроме того, эти вещества обладают способностью адсорбировать широкий спектр потенциальных мутагенов, тем самым снижая их воздействие на кишечник и предотвращая абсорбцию в кровоток. Альгинаты могут применяться и для симптоматического лечения изжоги и эзофагита, а также регулирования аппетита посредством модуляции желудочно-кишечных сигналов, которые контролируют голод и чувство насыщения [23, 26].

В отдельных исследованиях также продемонстрированы антигипергликемические и антигиперхолестеринемические эффекты у пациентов, получавших препараты альгиновой кислоты, что указывает на потенциальную возможность применения альгинатов или богатых ими продуктов с целью профилактики и/или лечения ожирения, сахарного диабета 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома [23, 25, 26].

Минералы. Содержание в водорослях микро- и макроэлементов очень велико (до 40%). Однако их состав и концентрация сильно варьируют в зависимости от географии произрастания водорослей, воздействия волн, сезонности и даже между видами одного и того же типа [27]. В фукусе пузырчатом содержание минеральной золы может составлять от 19 до 36%, что, однако, существенно выше значений, характерных для наземных растений, 10,4% в картофеле, 7,1% в моркови и томатах и 2,6% в «сладкой» кукурузе. Фукус содержит более 20 важнейших для организма человека минералов, среди которых особенно выделяются йод (преимущественно в органической форме), бром, натрий, калий, кальций, магний, железо, фосфор, сульфаты, медь, хром, хлор, цинк, марганец, селен, кремний. Содержание

натрия при этом в 8 раз превышает его количество в сыре чеддер, содержание калия – в 11 раз превышает его уровень в бананах. Однако, несмотря на это, соотношение Na/K остается низким (0,6–1,5), что является важным, так как высокое значение этого показателя, характерное для современных западных диет, связывают с более высокой частотой развития артериальной гипертензии. Эта особенность представляет собой важнейшее преимущество использования фукусовых и других морских водорослей в современной диетологии [28].

Фукус содержит также Ca и Mg в гораздо более высоких концентрациях, чем многие другие продукты. Например, значения Ca могут достигать 2175 мг на 100 г сухого вещества (СВ), что почти в 20 раз выше уровня Ca в цельном молоке, а концентрация Mg – 994 мг на 100 г, что примерно в 5 раз превышает его уровень в арахисе. Концентрация Fe у фукусовых доходит до 49 и 52 мг на 100 г СВ [27].

Известно, что в водорослях накапливается высокое количество йода, фукус не является исключением. Содержание данного элемента в фукусовых варьирует от 13 до 73 мг на 100 г СВ, причем максимальная концентрация отмечается именно в фукусе пузырчатом. Как известно, йод играет важнейшую роль в продукции гормонов щитовидной железы, которые, в свою очередь, ответственны за регуляцию основного обмена организма. В связи с этим добавки, содержащие фукус пузырчатый, обычно используются не только для лечения патологии щитовидной железы, обусловленной дефицитом йода, но и в программах борьбы с ожирением [29].

Учитывая, что дефицит йода является реальностью, по меньшей мере в 11 европейских странах и абсолютном большинстве регионов России, а также тот факт, что большинство стран используют йодированные соли для решения этой проблемы, введение добавок с содержанием фукуса в рацион питания позволяет обеспечивать оптимальное ежедневное потребление йода.

Однако важно помнить, что высокая биоаккумулятивная способность бурых водорослей также может выступать в качестве недостатка, поскольку концентрации тяжелых металлов в них могут превышать допустимые, способствуя их токсичности. Устойчивость водорослей к высоким внешним уровням загрязняющих веществ способствует широкому применению в качестве биоиндикаторов и биоремедиаторов вод, загрязненных тяжелыми металлами. В связи с этим перед употреблением бурых водорослей необходимо быть уверенными в их соответствии нормативным критериям содержания тяжелых металлов [30, 31].

Витамины. Морские водоросли также являются источником широкого спектра витаминов, как водорастворимых (витамин С и витамины группы В), так и жирорастворимых (витамин А, D, Е и К) [32]. Несмотря на то, что большинство витаминов представлены в фукусе пузырчатом в количествах, недостаточных для удовлетворения потребностей в них человеческого организма, содержание витаминов С и Е является относительно высоким. Так, уровень витамина С в фукусе пузырчатом может достигать 77 мг на 100 г живого веса, что превышает его содержание, например, в апельсинах (53 мг/100 г), а концентрация витамина Е может достигать 490 мг/кг СВ, превышая в четыре раза его содержание

в оливковом масле, причем преобладающей является его наиболее активная форма – альфа-токоферол [33].

Содержание витамина А в фукусе незначительно (не более 3 г/кг СВ), однако это компенсируется высоким содержанием провитамина А бета-каротина, уровень которого составляет до 95 мг/кг СВ. Остальные витамины (D, К, витамины группы В) также содержатся в этих водорослях, но в небольших количествах [34].

Полифенолы. Представляет интерес и такой биокомпонент бурых водорослей, как флоротанины – группа морских фенольных соединений, образующихся при полимеризации фторглюцинола. Эти соединения характеризуются выраженными гидрофильными свойствами. В зависимости от природы структурных связей между звеньями фторглюцинола и числом гидроксильных групп флоротанины могут быть сгруппированы в фугалолы и флоретолы (имеющие эфирную связь), фуколы (обладающие фенильной связью), фукофлоретолы (имеющие эфир и фенильную связь), эколлы и кармалолы (обладающие дибензодиоксиновой связью). Из них фуколы и фукофлоретолы являются преобладающими соединениями, обнаруженными в фукусовых. Считается, что в фукусе пузырчатом одно из самых высоких содержания флоротанина (приблизительно 6% СВ) [35, 36].

В течение последних нескольких лет эти соединения вызвали большой интерес, поскольку было показано, что для них характерен ряд проявлений биологической активности с потенциальным применением в пищевой, фармацевтической и косметической промышленности. Их антиоксидантная активность сравнима с таковой для токоферола. Описана способность этих веществ к элиминации гидроксильных радикалов, предотвращению повреждений ДНК, вызванных окислительным стрессом, и стимуляции клеточной антиоксидантной защиты. Показано, что флоротанины, экстрагированные из фукусовых, обладают выраженным противовоспалительным эффектом, противодействуя влиянию комплекса провоспалительных медиаторов, в том числе таких мощных цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- α , а также хемокинам, таким как хемоаттрактант моноцитов белок-1 (MCP-1), макрофагальный воспалительный белок 2 α (MIP-2 α), ферментам iNOS и ЦОГ2, toll-подобным рецепторам 4 и 9, фактору NF- κ B, молекулам адгезии и другим [36–38].

Также отмечен потенциальный антидиабетический эффект, опосредованный проявлениями акарбозоподобной

активности, то есть действие, аналогичное ингибиторам α -амилазы и α -глюкозидазы, и, следовательно, уменьшение распада полисахаридов, абсорбции глюкозы и постпрандиальной гипергликемии. Противодиабетическая активность фукуса пузырчатого была продемонстрирована в клиническом исследовании, в ходе которого пероральный прием 250 мг InSea 2™ (коммерческий экстракт фукуса пузырчатого, INNOVACTIV Inc., Rimouski, QC, Канада) за 30 мин до потребления 50 г углеводов приводил к уменьшению инкрементной площади кривой инсулина на 12,1% и увеличению чувствительности к инсулину на 7,9% [39].

Другие потенциальные биологические свойства флоротанинов включают противоопухолевое, антимикробное, антигипертензивное, фотозащитное действие, хотя исследования по оценке этих свойств находятся в начальной стадии.

Фукоксантин представляет собой основной каротиноид, отвечающий за бурый цвет фукуса. Этот пигмент относится к классу ксантофиллов, обладающих уникальной структурой, которая включает алленовую связь, эпоксид и конъюгированную карбонильную группу в полиеновой цепи молекулы. Фукоксантин может существовать в транс- и цис-конфигурациях, хотя первый термодинамически более устойчив, чем последний. По своей химической формуле фукоксантин очень близок к астаксантину, который считается одним из самых сильных антиоксидантов [40].

В последние годы этот ксантофилл заслуживает особого внимания главным образом благодаря его многообещающим эффектам в терапии ожирения, инсулинорезистентности и регуляции липидного обмена [41]. Показано, что фукоксантин может также влиять на уровни адипокинов в плазме крови, снижать активность липогенных ферментов, участвующих в производстве жира, стимулирует метаболический термогенез, способствуя нормализации массы тела. Имеются сообщения о том, что фукоксантин снижает интенсивность окислительного стресса и усиливает активность антиоксидантной системы, а также ингибирует экспрессию различных провоспалительных медиаторов, в частности ИЛ-1 β и ИЛ-6, ФНО- α и NO [42–45]. Другими перспективными свойствами этого пигмента являются потенциальные антидиабетические, противоопухолевые и антиатеросклеротические эффекты.

В настоящее время фукоксантин признан безопасным Европейской комиссией по безопасности пищевых продук-

VIRIDI
LABORATORIUM
Science for active life!

100% ОРГАНИЧЕСКИЙ ПРОДУКТ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОКАЗАНА
КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ
НЕ ВЫЗЫВАЕТ ПРИВЫКАНИЯ
И ЗАВИСИМОСТИ

ФУКУС В МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФОРМЕ (ЖЕЛЕ)

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ
ГИПЕРГЛИКЕМИЯ
ДИСЛИПИДЕМИЯ
ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА
ДЕТОКСИКАЦИЯ

WWW.VIRIDI-LAB.RU
8-800-550-53-39
SHOP@VIRIDI-LAB.RU

* ЕСТЬ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: ТИРЕОТОКСИКОЗ, ИНДИВИДУАЛЬНАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ КОМПОНЕНТОВ

тов, а также Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) и уже включен в качестве функционального ингредиента в пищевые продукты и БАД [46].

Другими пигментными соединениями бурых водорослей являются зеаксантин, лютеин, неоксантин, сквален, уже нашедшие применение в медицине, косметологии и диетологии.

Белки и аминокислоты. Уровень белковой фракция бурых водорослей достаточно низок и колеблется в зависимости от сезона. В течение зимне-осеннего периода фукус пузырчатый накапливает до 11% СВ белка, что существенно ниже по сравнению с красными и зелеными водорослями (до 44% СВ), однако данная концентрация вполне сопоставима с таковой в сыром горохе или фасоли, которые обычно считаются продуктами-поставщиками растительного белка [47].

Следует учитывать также профиль аминокислот, при этом наиболее распространенной является аспарагиновая кислота, доля которой составляет до 22–44% от общего количества аминокислот [48]. Кроме того, морские водоросли, принадлежащие этому роду, содержат все незаменимые аминокислоты, общее содержание которых может достигать у фукуса пузырчатого 35%, из них наиболее часто обнаруживаются треонин, валин, лейцин и лизин, в меньшем количестве содержатся метионин, гистидин и фенилаланин [49].

Липиды и жирные кислоты. Общее содержание липидов в бурых водорослях обычно невелико и составляет 6% СВ, то есть их роль в качестве источников энергии является незначительной [50]. Несмотря на низкий уровень жира в бурых водорослях, исследователи обращают внимание на достаточно высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Имеющиеся сообщения свидетельствуют о том, что общее содержание ПНЖК в бурых водорослях колеблется от 24 до 48,5% от общего количества жирных кислот (ЖК) [51, 52]. Омега-3 ПНЖК могут проявляют противовоспалительную и антиоксидантную активность. Оптимальное отношение $\omega 6/\omega 3$ ЖК должно составлять (4–6) : 1, тогда как в современном рационе европейского населения это соотношение составляет (15–17) : 1 вследствие высокого содержания в нем рафинированных масел. В целом содержание Омега-3 у бурых водорослей может достигать до 50% от общего содержания ЖК, например, в фукусе пузырчатом составляет 6,4–25,7% [53].

Заключение. В настоящее время на рынке представлено большое количество БАД и нутрицевтиков на основе фукуса, например, InSea2™ (INNOVACTIV Inc., Rimouski, QC, Канада), Fucus Plus® (North America Pharmacal Inc., Wilton, CT, США), ThyroMate™ (Vitus Laboratories, LLC., College Park, MD, США), SeaVeg® (FarmaSea®, Scottsdale, AZ, США) и др.

Анализ данных литературы показывает, что несмотря на достаточно изученную к настоящему времени нутрицевтическую ценность и перспективы применения компонентов водорослей в медицине и диетологии, традиционные способы употребления в виде БАД (таблетки, измельченный порошок), снеков из сушеных водорослей или всевозможных салатов существенно снижают их биологическую эффективность для человека. Причиной этого является наличие клеточной оболочки, содержащей жесткую целлюлозу, которую

пищеварительный тракт человека практически не способен расщеплять. Вследствие этого организм недополучает до 90% БАВ, содержащихся в морских водорослях. Исключение составляет спирулина, клетка которой покрыта мукополисахаридами, однако она представляет скорее нутрициологический интерес, главным образом из-за высокого содержания белка. Для усвоения всех остальных компонентов водорослей организму нужны особые гликозиды, выделенные из бактерий *Zobellia galactanivorans*, которые обитают на поверхности водорослей. Группа ученых из Университета Пьера и Марии Кюри под руководством Mirjam Czjzek выполнила сравнительный анализ генома указанных бактерий, а также представителей микрофлоры кишечника и обнаружили, что гены ферментов для переваривания водорослей обнаруживаются у бактерий *Bacteroides plebeius*, населяющих пищеварительный тракт жителей Японии, тогда как у аналогичных бактерий, являющихся обитателями кишечника североамериканцев и европейцев, эти ферменты отсутствуют. Таким образом, максимальная биодоступность компонентов водорослей может быть обеспечена только путем разрушения клеточной оболочки и высвобождения цитоплазмы клетки. Это может быть достигнуто либо путем химического гидролиза с потерей большинства биоактивных компонентов, либо путем физического воздействия – перевода исходного вещества водоросли в коллоидную форму (желе) с сохранением при этом всех БАВ в нативной форме. Примером последнего способа переработки водорослей является гелеобразный продукт из фукуса пузырчатого, произведенный на базе Опытного биотехнологического производства Института белка РАН (патент на изобретение №2384342), который представляет существенный нутрициологический интерес и обладает терапевтическим потенциалом в отношении лечения и профилактики воспалительных заболеваний кишечника, дислипидемии, СД2. Этот продукт в настоящее время активно изучается в рамках клинических исследований.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Bocanegra A, Bastida S, Benedi J, Rodenas S, Sanchez-Muniz FJ. Characteristics and nutritional and cardiovascular-health properties of seaweeds. *J Med Food*. 2013;12:236-58.
2. Cardoso S, Carvalho L, Silva P, Rodrigues M, Pereira O, Pereira L. Bioproducts from Seaweeds: A Review with Special Focus on the Iberian Peninsula. *Curr Org Chem*. 2014;18:896-917.
3. Ar Gall E, Le Duff M, Sauriau PG, De Casamajor MN, Gevaert F, Poisson E, et al. Implementation of a new index to assess intertidal seaweed communities as bioindicators for the European Water Framework Directory. *Ecol Indic*. 2016;60:162-73.
4. Bordeyne F, Davoult D, Migné A, Bertaud du Chazaud E, Leroux C, Riera P. Trophic structure of two intertidal *Fucus spp.* communities along a vertical gradient: Similarity and seasonal stability evidenced with $\delta^{13}C$ and $\delta^{15}N$. *J Sea Res*. 2017;120:50-9.

5. Küpper FC, Feiters MC, Olofsson B, Kaiho T, Yanagida S, Zimmermann MB, et al. Commemorating two centuries of iodine research: an interdisciplinary overview of current research. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2011 Dec 2;50(49):11598-620. DOI: 10.1002/anie.201100028. Epub 2011 Nov 24.
6. Ale MT, Mikkelsen JD, Meyer AS. Important determinants for fucoidan bioactivity: a critical review of structure-function relations and extraction methods for fucose-containing sulfated polysaccharides from brown seaweeds. *Mar Drugs.* 2011;9(10):2106-30. DOI: 10.3390/md9102106. Epub 2011 Oct 24.
7. Min SK, Han SM, Kim HT, Kwon OC, Lee S, Kim JK. Algal fucoidan, unlike heparin, has thrombolytic activity in a murine arterial thrombosis model. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012 Jul;23(5):359-66. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3283518815
8. Imbs TI, Skriptsova AV, Zvyagintseva TN. Antioxidant activity of fucose-containing sulfated polysaccharides obtained from *Fucus evanescens* by different extraction methods. *J Appl Phycol.* 2015;27:545-53.
9. Rodriguez-Jasso R, Mussatto S, Pastrana L, Aguilar C, Teixeira J. Chemical composition and antioxidant activity of sulphated polysaccharides extracted from *Fucus vesiculosus* using different hydrothermal processes. *Chem Pap.* 2014;68:203-9.
10. Park HY, Han MH, Park C, Jin CY, Kim GY, Choi IW, et al. Anti-inflammatory effects of fucoidan through inhibition of NF- κ B, MAPK and Akt activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia cells. *Food Chem Toxicol.* 2011 Aug;49(8):1745-52. DOI: 10.1016/j.fct.2011.04.020. Epub 2011 May 4.
11. Choi JI, Raghavendran HR, Sung NY, Kim JH, Chun BS, Ahn DH, et al. Effect of fucoidan on aspirin-induced stomach ulceration in rats. *Chem Biol Interact.* 2010 Jan 5;183(1):249-54. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.09.015
12. Kuznetsova TA, Besednova NN, Mamaev AN, Momot AP, Shevchenko NM, Zvyagintseva TN. Anticoagulant activity of fucoidan from brown algae *Fucus evanescens* of the Okhotsk Sea. *Bull Exp Biol Med.* 2003 Nov;136(5):471-3.
13. Ustyuzhanina NE, Bilan MI, Ushakova NA, Usov AI, Kiselevskiy MV, Nifantiev NE. Fucoidans: pro- or antiangiogenic agents? *Glycobiology.* 2014 Dec;24(12):1265-74. DOI: 10.1093/glycob/cwu063. Epub 2014 Jun 27.
14. Vishchuk OS, Sun H, Wang Z, Ermakova SP, Xiao J, Lu T, et al. PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase is a target of the fucoidan from brown alga *Fucus evanescens* in the prevention of EGF-induced neoplastic cell transformation and colon cancer growth. *Oncotarget.* 2016 Apr 5;7(14):18763-73. DOI: 10.18632/oncotarget.7708
15. Cumashi A, Ushakova NA, Preobrazhenskaya ME, D'Incecco A, Piccoli A, Totani L, et al.; Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Bio-Oncologia, Italy. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology.* 2007 May;17(5):541-52. Epub 2007 Feb 12.
16. Ahmadi A, Zorofchian Moghadamtousi S, Abubakar S, Zandi K. Antiviral Potential of Algae Polysaccharides Isolated from Marine Sources: A Review. *Biomed Res Int.* 2015;2015:825203. DOI: 10.1155/2015/825203. Epub 2015 Sep 21.
17. Li H, Li J, Tang Y, Lin L, Xie Z, Zhou J, et al. Fucoidan from *Fucus vesiculosus* suppresses hepatitis B virus replication by enhancing extracellular signal-regulated Kinase activation. *Virology.* 2017 Sep 16;14(1):178. DOI: 10.1186/s12985-017-0848-8
18. Pozharitskaya ON, Shikov AN, Faustova NM, Obluchinskaya ED, Kosman VM, Vuorela H, et al. Pharmacokinetic and Tissue Distribution of Fucoidan from *Fucus vesiculosus* after Oral Administration to Rats. *Mar Drugs.* 2018 Apr 18;16(4). pii: E132. DOI: 10.3390/md16040132
19. Holdt SL, Kraan S. Bioactive compounds in seaweed: Functional food applications and legislation. *J Appl Phycol.* 2011;23:543-97.
20. Ermakova S, Men'shova R, Vishchuk O, Kim SM, Um BH, Isakov V, et al. Water-soluble polysaccharides from the brown alga *Eisenia bicyclis*: Structural characteristics and antitumor activity. *Algal Res.* 2013;2:51-8.
21. Ji YB, Ji CF, Zhang H, Ji Y. Bin Laminarin induces apoptosis of human colon cancer LoVo cells through a mitochondrial pathway. *Molecules.* 2012;17:9947-60.
22. Deniaud-Bouët E, Kervarec N, Michel G, Tonon T, Kloareg B, Hervé C. Chemical and enzymatic fractionation of cell walls from Fucales: Insights into the structure of the extracellular matrix of brown algae. *Ann Bot.* 2014;114:1203-16.
23. Lee KY, Mooney DJ. Alginate: Properties and biomedical applications. *Prog Polym Sci.* 2013;37:106-26.
24. Williams JA, Lai GS, Corwin H, Ma Y, Maki KC, Garleb KA, et al. Inclusion of guar gum and alginate into a crispy bar improves postprandial glycemia in humans. *J Nutr.* 2004 Apr;134(4):886-9.
25. Paxman JR, Richardson JC, Dettmar PW, Corfe BM. Alginate reduces the increased uptake of cholesterol and glucose in overweight male subjects: A pilot study. *Nutr Res.* 2008;28:501-5.
26. Peteiro C. Alginate production from marine macroalgae, with emphasis on kelp farming. In *Alginates and Their Biomedical Applications*; Rehm, B.H.A., Moradali, F., Eds.; Springer: Berlin, Germany, 2018;27-66.
27. Hou X, Yan X. Study on the concentration and seasonal variation of inorganic elements in 35 species of marine algae. *Sci Total Environ.* 1998;222:141-56.
28. Truus K, Vaher M, Koel M, Mähar A, Taure I. Analysis of bioactive ingredients in the brown alga *Fucus vesiculosus* by capillary electrophoresis and neutron activation analysis. *Anal Bioanal Chem.* 2004;379:849-52.
29. Ramos-Peralonso MJ. European Food Safety Authority (EFSA) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. *EFSA J.* 2014;12:1-57.
30. Rincón J, González F, Ballester A, Blázquez ML, Muñoz JA. Biosorption of heavy metals by chemically-activated alga *Fucus vesiculosus*. *J Chem Technol Biotechnol.* 2005;80:1403-7.
31. Ahmady-Asbchin S, Andres Y, Gerente C, Le Cloirec P. Natural seaweed waste as sorbent for heavy metal removal from solution. *Environ Technol.* 2009 Jun;30(7):755-62. DOI: 10.1080/09593330902919401
32. Kraan S. Pigments and minor compounds in algae. In *Functional Ingredients from Algae for Foods and Nutraceuticals*; Dominguez, H., Ed.; Woodhead Publishing Limited: Cambridge, UK, 2013;205-51.
33. Le Tutour B, Benslimane F, Gouleau MP, Gouyguou JP, Saadan B, Quemeneur F. Antioxidant and pro-oxidant activities of the brown algae, *Laminaria digitata*, *Himanthalia elongata*, *Fucus vesiculosus*, *Fucus serratus* and *Ascophyllum nodosum*. *J Appl Phycol.* 1998;10:121-9.
34. Paiva L, Lima E, Patarra RF, Neto AI, Baptista J. Edible Azorean macroalgae as source of rich nutrients with impact on human health. *Food Chem.* 2014 Dec 1;164:128-35. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.04.119. Epub 2014 May 14.
35. Pal Singh I, Bharate SB. Phloroglucinol compounds of natural origin. *Nat Prod Rep.* 2006;23:558-91.
36. Glombitza KW, Rauwald HW, Eckhardt G. Fucole, polyhydroxyoligophenyle aus *Fucus vesiculosus*. *Phytochemistry.* 1975;14:1403-5.
37. Ferreres F, Lopes G, Gil-Izquierdo A, Andrade PB, Sousa C, Mouga T, et al. Phlorotannin extracts from fucales characterized by HPLC-DAD-ESI-MSn: Approaches to hyaluronidase inhibitory capacity and antioxidant properties. *Mar Drugs.* 2012;10:2766-81.
38. Heffernan N, Brunton NP, FitzGerald RJ, Smyth TJ. Profiling of the molecular weight and structural isomer abundance of macroalgae-derived phlorotannins. *Mar Drugs.* 2015 Jan 16;13(1):509-28. DOI: 10.3390/md13010509
39. Paradis ME, Couture P, Lamarche B. A randomised crossover placebo-controlled trial investigating the effect of brown seaweed (*Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus*) on postchallenge plasma glucose and insulin levels in men and women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011 Dec;36(6):913-9. DOI: 10.1139/h11-115. Epub 2011 Nov 16.
40. Nakazawa Y, Sashima T, Hosokawa M, Miyashita K. Comparative evaluation of growth inhibitory effect of stereoisomers of fucoxanthin in human cancer cell lines. *J Funct Foods.* 2009;1:88-97.
41. Ha AW, Kim WK. The effect of fucoxanthin rich powder on the lipid metabolism in rats with a high fat diet. *Nutr Res Pract.* 2013;7:287-93.

42. Airanthi MKWA, Hosokawa M, Miyashita K. Comparative antioxidant activity of ediblejapanese brown seaweeds. J Food Sci. 2011;76:104-11.
43. Heo SJ, Ko SC, Kang SM, Kang HS, Kim JP, Kim SH, et al. Cytoprotective effect of fucoxanthin isolated from brown algae *Sargassum siliquastrum* against H2O2-induced cell damage. Eur Food Res Technol. 2008;228:145-51.
44. Liu CL, Chiu YT, Hu ML. Fucoxanthin enhances HO-1 and NQO1 expression in murine hepatic BNL CL.2 cells through activation of the Nrf2/ARE system partially by its pro-oxidant activity. J Agric Food Chem. 2011 Oct 26;59(20):11344-51. DOI: 10.1021/jf2029785. Epub 2011 Oct 5.
45. Kim K-N, Heo S-J, Kang S-M, Ahn G, Jeon Y-J. Fucoxanthin induces apoptosis in human leukemia HL-60 cells through a ROS-mediated Bcl-xL pathway. Toxicol Vitro. 2010;24:1648-54.
46. Shannon E, Abu-Ghannam N. Optimisation of fucoxanthin extraction from Irish seaweeds by response surface methodology. J Appl Phycol. 2017;29:1027-36.
47. Galland-Irmouli AV, Fleurence J, Lamghari R, Luçon M, Rouxel C, Barbaroux O, et al. Nutritional value of proteins from edible seaweed *Palmaria palmata* (Dulse). J Nutr Biochem. 1999;10:353-9.
48. Lorenzo JM, Agregán R, Munekata PES, Franco D, Carballo J, Şahin S, et al. Proximate Composition and Nutritional Value of Three Macroalgae: *Ascophyllum nodosum*, *Fucus vesiculosus* and *Bifurcaria bifurcata*. Mar Drugs. 2017 Nov 15; 15(11). pii: E360. DOI: 10.3390/md15110360
49. Munda IM. Differences in amino acid composition of estuarine and marine fucooids. Aquat Bot. 1977;3:273-80.
50. Fleurence J. Lipids, Fatty Acids, Glycolipids, and Phospholipids. In Seaweed in Health and Disease Prevention; Fleurence J., Levine I., Eds. Academic Press Inc. Elsevier Science: Cambridge, MA, USA, 2016;185-222.
51. Schmid M, Guihéneuf F, Stengel DB. Fatty acid contents and profiles of 16 macroalgae collected from the Irish Coast at two seasons. J Appl Phycol. 2014;26: 451-63.
52. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. J Parenter Enter. Nutr. 2015;39:18-32.
53. Kim MK, Dubacq JP, Thomas JC, Giraud G. Seasonal variations of triacylglycerols and fatty acids in *Fucus serratus*. Phytochemistry. 1996;43:49-55.

Информация о соавторах:

Смыкалова Анастасия Сергеевна, аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1
Телефон (495) 609-6700
E-mail: Smykaloffa @gmail.com

Ворслов Леонид Олегович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии Российского университета дружбы народов
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Телефон (495) 937-3403
E-mail: levors@mail.ru

Информация о соавторах:

Anastasiya S. Smykalova, PhD student at the department of endocrinology and diabetology, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Address: 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation
Phone: (495) 609-6700
E-mail: Smykaloffa @gmail.com

Leonid O. Vorslov, PhD in medicine, associate professor of the Endocrinology Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)
Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation
Phone: (495) 937-3403
E-mail: levors@mail.ru