

ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ ФУКОИДАНЫ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ АНТИОКСИДАНТАМИ?

© 2021 г. Т. И. Имбс¹, *, С. П. Ермакова¹

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток 690022, Россия

*e-mail: tatyanaimbbs@mail.ru

Поступила в редакцию 12.11.2020 г.

После доработки 17.12.2020 г.

Принята к публикации 23.12.2020 г.

Анализ результатов исследований антиоксидантной активности (АОА) фукоиданов показал, что в научной литературе способность фукоиданов поглощать активные формы кислорода все еще является предметом дискуссии. С одной стороны, эксперименты *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что фукоиданы бурых водорослей, регулируя системы антиоксидантной защиты и сигнальных путей, способны модулировать заболевания, обусловленные окислительным стрессом. С другой стороны, бесклеточные тест-системы демонстрируют связь приписываемой фукоиданам антиоксидантной активности с полифенольными соединениями, которые экстрагируются вместе с фукоиданами. Полифенольные соединения бурых водорослей — флоротаннины, известны как сильные антиоксиданты. В подавляющем большинстве исследований используются коммерческие препараты или экстракты, содержащие фукоидан и полифенольные соединения, однако содержание полифенольных соединений в образцах полисахаридов не определяется. В связи с этим до сих пор отсутствует четкое понимание, кому принадлежит приоритет в АОА — фукоиданам или экстрагирующимся с ними полифенольным соединениям.

Ключевые слова: бурые водоросли, фукоиданы, полифенолы, антиоксидантная активность, окислительный стресс

DOI: 10.31857/S0134347521030050

Известно, что аэробные организмы не способны жить и развиваться в отсутствие кислорода (Li et al., 2017). В живой клетке постоянно образуются активные формы кислорода (АФК) как продукты его нормального метаболизма. Наибольшее значение в биологических системах имеют такие АФК, как синглетный кислород, супероксид анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), пероксид водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($OH^{\cdot}$), пероксильный радикал ($ROO^{\cdot}$), оксид азота ($NO^{\cdot}$) и пероксинитрит ($ONOO^-$) (Lim et al., 2014; Schieber, Chandel, 2014). В клетках живых организмов АФК индуцируют разнообразные свободнорадикальные окислительные реакции. Развитие свободнорадикального окисления может быть прекращено ингибиторами, восстанавливающими свободные радикалы в стабильную молекулярную форму. Вещества, способные переводить свободные радикалы в неактивные формы, называются антиоксидантами. При нормальном развитии организма свободнорадикальное окисление контролируется активностью собственных антиоксидантных систем, представленных ферментами супероксиддисмутазой

(SOD), каталазой (CAT), пероксидазой и глутатионредуктазой, а также низкомолекулярными липофильными и водорастворимыми соединениями (витаминами Е, А и С, глутатионом, убихиноном, таурином и др.) (Cuzzocrea et al., 2001; Pisoschi, Pop, 2015). Однако несбалансированность между прооксидантными и антиоксидантными системами, обусловленная факторами окружающей среды и патологическими процессами, вызывает окислительный стресс, который приводит к развитию сахарного диабета, а также является причиной и важной составляющей онкологических, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера (Rahal et al., 2014; Li et al., 2017). Большое значение имеет фармакологическая поддержка собственных антиоксидантных систем организма. В этом направлении перспективными оказываются препараты на основе бурых водорослей, которые содержат комплекс веществ, обладающих антиоксидантным действием. Среди них каротиноид фукоксантин (D’Orazio et al., 2012), полифенольные соединения флоротаннины (Имбс, Звягинцева, 2018) и сульфатированные

полисахариды фукоиданы, антиоксидантные свойства которых подтверждены в экспериментах *in vitro* и *in vivo* (Balboa et al., 2019; Wang et al., 2019; Zhong et al., 2019).

Универсальный метод оценки антиоксидантной активности (АОА) биологически активных веществ отсутствует. Свободнорадикальное окисление представляет собой цепь разветвленных реакций, инициированных разными видами АФК. Продукты деградации молекул, образовавшиеся в ходе этих реакций, обладают собственной активностью. Результаты, полученные с помощью лишь одного теста, по отношению к биологическим объектам можно интерпретировать с большой осторожностью. Поэтому в настоящее время АОА *in vitro* оценивают с использованием нескольких тест-систем, которые классифицируют по способности антиоксидантов ингибировать окислительное действие активных радикалов и реакционно-способных веществ. Первичными антиоксидантами называются вещества, которые действуют как акцепторы/поглотители свободных радикалов и ингибируют стадию инициации или прерывают стадию распространения автоокисления. Вторичные антиоксиданты — это “профилактические” антиоксиданты. С помощью различных механизмов они замедляют скорость реакций окисления: выступают в роли хелаторов для прооксидантов (ионов металлов), поставляют H^+ первичным антиоксидантам, деактивируют синглетный кислород, поглощают ультрафиолетовое излучение или действуют как поглотители кислорода. Основное различие между первичными и вторичными антиоксидантами состоит в том, что вторичные антиоксиданты не превращают свободные радикалы в стабильные молекулы (Lim et al., 2014).

Для измерения антиоксидантной способности веществ наиболее часто используют следующие методы: ингибирование радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) (Shimada et al., 1992) или катион-радикала 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоната) (ABTS) (Re et al., 1999); определение общей антиоксидантной активности (ТАС) (Prieto et al., 1999); определение способности поглощать радикалы кислорода (ORAC) (Cao et al., 1993); метод, основанный на восстановлении ионов трехвалентного железа (FRAP) (de Avellar et al., 2004); тесты по улавливанию супероксид-анионов и гидроксильных радикалов (Lim et al., 2014) и др. В настоящее время в качестве стандартов для количественной оценки АОА приняты водорастворимый аналог токоферола (витамина Е) тролокс (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота), а также аскорбиновая (AAEq) и галловая (GAEq) кислоты. Их активность условно принимают за единицу, а антиоксидантную активность исследуемого вещества выражают в эквивалентных единицах тро-

локса (ЕТ) (Böhm et al., 2002), аскорбиновой или галловой кислот (Kim et al., 2002) на массу образца.

Антиоксидантная активность фукоидана в экспериментах in vitro

Способность фукоиданов поглощать АФК описана в ряде публикаций. Так, показано, что низкомолекулярный (27 кДа) сульфатированный (25.19%) фукоидан F3 из *Undaria pinnatifida* умеренно ингибировал радикал DPPH (68.65% при концентрации образца 1 мг/мл) (Mak et al., 2013). В другом исследовании разные фракции сульфатированного фукоидана из *U. pinnatifida* в концентрации 1 мг/мл ингибировали радикал DPPH на 18–55% (Hu et al., 2010). Низкосульфатированный (15.2%) полисахарид STP-1 (молекулярная масса 190.4 кДа) из *Sargassum thunbergii* в концентрации 0.4 мг/мл ингибировал радикал DPPH на 95.23% (Ren et al., 2017). Отмечено, что полисахариды из *Sargassum* sp. обычно проявляли высокую способность к захвату свободного радикала DPPH. Неочищенные фракции фукоиданов FCSP-1 и FCSP-2 (в концентрации 1 мг/л), выделенные разными способами экстракции из *Fucus evanescens*, ингибировали радикал DPPH на 57.6 и 19.4% соответственно (Imbs et al., 2015). Фракции различались по содержанию полифенольных соединений, уроновых кислот и сульфатных групп. Дальнейшая очистка фукоиданов FCSP-1 и FCSP-2 методом хроматографии на ионообменном носителе позволила получить высокосульфатированные фракции 1F4 и 2F3, которые значительно различались по способности ингибировать радикалы DPPH (39.1 и 3.8% соответственно) и ABTS (10.1 и 1.3% соответственно). Во фракции 1F4 содержание полифенолов было почти в 20 раз больше, чем во фракции 2F3. Значения ТАС у этих фукоиданов варьировали от 1.3 до 52.0 мг ААEq/г и были выше во фракциях, обогащенных полифенолами (Imbs et al., 2015). Значения ТАС сульфатированных полисахаридов, полученных из *Canistrocarpus cervicorvis*, изменялись от 20.9 до 39.4 мг ААEq/г (Camara et al., 2011). Среди фракций фукоидана из *Sargassum tenerrimum* с ТАС от 6.13 до 41.6 мг ААEq/г наибольшее значение определено для фракций неочищенного фукоидана (Marudhupandi et al., 2014). Следует отметить, что значение ТАС более 9 мг ААEq/г рассматривается как повышенная антиоксидантная активность (Chandini et al., 2008). Перечисленные выше фукоиданы из разных видов бурых водорослей в той или иной степени проявляли АОА, однако связь между структурой фукоидана и механизмом его антиоксидантного действия до сих пор не выяснена. Предполагается, что антиоксидантные свойства фукоидана определяются его молекулярной массой (Hou et al., 2012; Álvarez-Viñas et al., 2019), структурными особенностями, в частности, сте-

пенью сульфатирования и положением сульфатных групп (Wang et al., 2009; Marudhupandi et al., 2014), или содержанием глюкуроновой кислоты и фукозы в молекуле полисахарида (Zhao et al., 2008). Однако в ряде исследований отмечено отсутствие положительной корреляции между АОА фукоиданов и содержанием перечисленных групп (Samara et al., 2011; Imbs et al., 2015).

В последние годы появились исследования, доказывающие, что на способность фукоиданов поглощать АФК влияют не их структурные особенности, а примесные полифенольные соединения. Установлено, что в 100 г коммерческого фукоидана из *Fucus vesiculosus* (Sigma-Aldrich, Испания) содержание полифенолов варьирует от 260 до 960 мг эквивалента флороглюцина (Diaz-Rubio et al., 2009). Известно, что взаимодействие потенциального антиоксиданта с радикалом DPPH зависит от его структурной характеристики: число восстановленных молекул DPPH должно коррелировать с количеством электронодонорных гидроксильных групп в молекуле антиоксиданта (Mensor et al., 2001). Этому требованию соответствуют флоротаннины — полифенольные соединения, которые, как правило, экстрагируются вместе с полисахаридами в процессе их выделения (Balboa et al., 2019; Pozharitskaya et al., 2020). Флоротаннины содержат большое количество гидроксильных групп, хорошо растворяются в воде, прочно связываются с полисахаридами и другими биополимерами и имеют полимерную структуру. В результате исследования АОА фукоиданов из *F. evanescens* показано (Imbs et al., 2015), что она положительно коррелировала с содержанием в фукоиданах примесных полифенолов и не зависела от степени сульфатирования или содержания урсоновой кислоты и фукозы в полисахариде. Авторы предположили, что полифенолы определяют АОА полисахарида. В другом исследовании (Lahrsen et al., 2018) при деполимеризации коммерческого фукоидана из *F. vesiculosus* перекисью водорода был получен образец фукоидана, который не содержал полифенольные примеси и не проявлял АОА, обнаруженную в исходном образце. Это подтвердило высказанное ранее предположение о том, что антиоксидантную активность проявляют экстрагирующиеся вместе с фукоиданом полифенольные соединения (Schneider et al., 2015), а не фукоидан. Известно, что полифенолы — это сильные антиоксиданты, которые проявляют активность в малых концентрациях (Audibert et al., 2010; Имбс, Звягинцева, 2018). Флоротаннины способны восстанавливать радикал DPPH примерно в 2–10 раз эффективнее, чем коммерческие антиоксиданты катехин, α -токоферол и аскорбиновая кислота (Wang et al., 2012). Из сказанного следует, что для использования фукоиданов в тестах по определению АОА необходимо предварительно анализировать образец на содержание

примесных полифенольных соединений и при необходимости проводить дополнительную очистку. Для определения содержания полифенолов используются химические методы (например, с использованием реактива Фолине—Чеколтэу) (см.: Kuda, Ikemori, 2009), методы УФ-спектроскопии (Imbs et al., 2015) или флуоресценции (Урванцева и др., 2004).

Существует мнение, что активность фукоидана по поглощению АФК в эксперименте *in vitro* в бесклеточных тест-системах может быть неактуальной в эксперименте на клеточных культурах. Фукоиданы из водорослей *Fucus vesiculosus*, *F. distichus*, *F. serratus*, *Laminaria digitata* и *Saccharina latissima* в предварительных бесклеточных тестах эффективно поглощали АФК. Исследование способности этих соединений предотвращать возрастную дегенерацию макулы (как защита от окислительного стресса) *in vitro* на клетках пигментного эпителия сетчатки глаза ARPE-19 и на клетках увеальной меланомы ОММ-1 показало, что данные фукоиданы защищали клетки ОММ-1 от окислительного стресса, увеличивая экспрессию SOD (см.: Dörschmann et al., 2019). Клетки ARPE-19 в отличие от клеток ОММ-1 по своей природе очень устойчивы к окислительному стрессу (Klettner, 2012), и в условиях эксперимента их жизнеспособность защищал лишь фукоидан из *S. latissima*, а фукоиданы из *F. serratus* и *F. distichus* даже усугубляли действие стресса. Высказано предположение, что фукоиданы проявляют антиоксидантную активность, запуская “клеточные эффекты”, например, активируя антиоксидантные ферменты или действуя на разные клеточные сигнальные пути, причем их действие может различаться в зависимости от использованных в эксперименте типов клеток (Dörschmann et al., 2019). На нескольких экспериментальных моделях *in vitro* показано, что фукоиданы из разных источников ослабляли окислительный стресс, при этом были отмечены усиление экспрессии SOD и активация фактора транскрипции Nrf2 — “главного регулятора” реакции антиоксидантного стресса (Foresti et al., 2015; Ryu, Chung, 2016; Pittalà et al., 2017; Vomund et al., 2017; Wang et al., 2018; Kim et al., 2019).

Антиоксидантная активность фукоиданов в экспериментах *in vivo*

В экспериментах *in vivo* при повреждении организма животных, вызванном окислительным стрессом, фукоиданы оказывали терапевтическое действие, регулируя систему антиоксидантной защиты организма. Образцы фукоиданов из *Costaria costata* ингибировали окислительный стресс, индуцированный четыреххлористым углеродом: в печени животных снижался уровень малонового диальдегида (MDA) и повышалось содержание

SOD (см.: Wang et al., 2014). При использовании фукоидана из *Turbinaria decurrens* в концентрации 75 мг/кг уменьшалось вызванное алкоголем окислительное повреждение печени (Meenakshi et al., 2014). После кормления крыс-алкоголиков фукоиданом в печени животных снижался уровень маркеров перекисного окисления липидов MDA и тиобарбитуровой кислоты, повышалось содержание глутатиона (GSH) и антиоксидантных ферментов SOD, CAT и глутатионпероксидазы. При оральном введении коммерческого фукоидана из *F. vesiculosus* (Sigma) в концентрации 100 мг/кг отмечены облегчение течения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ингибирование инсулинрезистентности, вызванные диетой с высоким содержанием жиров. При использовании фукоидана снижалась концентрация MDA и NO в печени и повышался уровень GSH, а также снижалась экспрессия факторов иммунной системы TNF- α , IL-1 β и мРНК, что уменьшало выработку АФК в печени (Нееба, Morsy, 2015). Коммерческий фукоидан фирмы Dalian Aquaculture Group Co., Ltd. (Dalian, China) активировал SOD и повышал уровень GSH, ингибировал апоптоз клеток PC12 и положительно влиял на когнитивную способность мышей в модели болезни Альцгеймера (Wei et al., 2017). Фукоидан из *Cladosiphon okamuranus* значительно ингибировал окисление липопротеинов низкой плотности и стеатоз печени у мышей с дефицитом аполипопротеина E, активируя липопротеинлипазу в плазме, а также благотворно влиял на состояние мышей с дислипидемией и атеросклерозом (Yokota et al., 2016). В другом исследовании способность фукоидана из *Laminaria japonica* предотвращать атеросклероз сосудов *in vivo* связывали с антиоксидантным (подавление путей сигнальной трансдукции АФК) и противовоспалительным действием полисахарида (Wang et al., 2016). При лечении НАЖБП у мышей с диабетом под действием низкомолекулярного фукоидана из *L. japonica* происходила активация сигнального пути SIRT1/AMPK/PGC1 α . Полисахарид, усиливая активность ферментов антиоксидантной защиты SOD и CAT, ингибировал продукцию супероксида, снижал активность фактора некроза опухоли TNF- α и экспрессию фактора транскрипции NF- κ B (Zheng et al., 2018). Эти исследования показали, что фукоиданы снижают выработку активных форм кислорода *in vivo*, а затем снимают окислительное повреждение опосредованно через различные сигнальные пути, связанные с окислительным стрессом.

Таким образом, фукоиданы демонстрировали способность *in vitro* и *in vivo* модулировать заболевания, связанные с окислительным стрессом, регулируя системы антиоксидантной защиты и сигнальные пути. Однако четкое понимание того, принадлежит эта способность фукоиданам или со-экстрагирующимся с ними полифенольным

соединениям, отсутствует, поскольку в большинстве исследований были использованы коммерческие препараты или экстракты, содержавшие одновременно фукоидан и полифенольные соединения, а содержание последних в исследованных образцах полисахаридов не было определено.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 21-53-54003.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Имбс Т.И., Звягинцева Т.Н. Флоротаннины – полифенольные метаболиты бурых водорослей // Биол. моря. 2018. Т. 44. № 4. С. 217–227.
- Урванцева А.М., Бакунина И.Ю., Ким Н.Ю. и др. Выделение очищенного фукоидана из природного комплекса с полифенолами и его характеристика // Химия растит. сырья. 2004. № 3. С. 15–24.
- Álvarez-Viñas M., Flórez-Fernández N., González-Muñoz M.J., Domínguez H. Influence of molecular weight on the properties of *Sargassum muticum* fucoidan // Algal Res. 2019. V. 38. Art. ID 101393. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2018.101393>
- Audibert L., Fauchon M., Blanc N. et al. Phenolic compounds in the brown seaweed *Ascophyllum nodosum*: distribution and radical-scavenging activities // Phytochem. Anal. 2010. V. 21. № 5. P. 399–405.
- Balboa E.M., Millán R., Demínguez H., Taboada C. *Sargassum muticum* hydrothermal extract: effects on serum parameters and antioxidant activity in rats // Appl. Sci. 2019. V. 9. Art. ID 2570. <https://doi.org/10.3390/app9122570>
- Böhm V., Puspitasari-Nienaber N.L., Ferruzzi M.G., Schwartz S.J. Trolox equivalent antioxidant capacity of different geometrical isomers of α -carotene, β -carotene, lycopene, and zeaxanthin // J. Agric. Food. Chem. 2002. V. 50. № 1. P. 221–226.
- Camara R.B.G., Costa L.S., Fidelis G.P. et al. Heterofucans from the brown seaweed *Canistrocarpus cervicornis* with anticoagulant and antioxidant activities // Mar. Drugs. 2011. V. 9. P. 124–138.
- Cao G., Alessio H.M., Cutler R.G. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants // Free Radical Biol. Med. 1993. V. 14. № 3. P. 303–311.
- Chandini S.K., Ganesan P., Bhaskar N. *In vitro* antioxidant activities of three selected brown seaweeds of India // Food Chem. 2008. V. 107. P. 707–713.

- Cuzzocrea S., Riley D.P., Caputi A.P., Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury // *Pharmacol. Rev.* 2001. V. 53. P. 135–159.
- D'Orazio N., Gemello E., Gammone M.A. et al. Fucoxanthin: a treasure from the sea // *Mar. Drugs*. 2012. V. 10. № 3. P. 604–616.
- de Avellar I.G.J., Magalhães M.M., Silva A.B. et al. Reevaluating the role of 1,10-phenanthroline in oxidative reactions involving ferrous ions and DNA damage // *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* 2004. V. 1675. № 1–3. P. 46–53.
- Díaz-Rubio M.E., Pérez-Jiménez J., Saura-Calixto F. Dietary fiber and antioxidant capacity in *Fucus vesiculosus* products // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2009. V. 60. Suppl. 2. P. 23–34.
- Dörschmann P., Bittkau K.S., Neupane S. et al. Effects of fucoidans from five different brown algae on oxidative stress and VEGF interference in ocular cells // *Mar. Drugs*. 2019. V. 17. Art. ID 258. <https://doi.org/10.3390/md17050258>
- Foresti R., Bucolo C., Platania C.M.B. et al. Nrf2 activators modulate oxidative stress responses and bioenergetic profiles of human retinal epithelial cells cultured in normal or high glucose conditions // *Pharmacol. Res.* 2015. V. 99. P. 296–307.
- Heeba G.H., Morsy M.A. Fucoidan ameliorates steatohepatitis and insulin resistance by suppressing oxidative stress and inflammatory cytokines in experimental non-alcoholic fatty liver disease // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2015. V. 40. № 3. P. 907–914.
- Hou Y., Wang J., Jin W. et al. Degradation of *Laminaria japonica* fucoidan by hydrogen peroxide and antioxidant activities of the degradation products of different molecular weights // *Carbohydr. Polym.* 2012. V. 87. P. 153–159.
- Hu T., Liu D., Chen Y. et al. Antioxidant activity of sulfated polysaccharide fractions extracted from *Undaria pinnatifida* in vitro // *Int. J. Biol. Macromol.* 2010. V. 46. № 2. P. 193–198.
- Imbs T.I., Skriptsova A.V., Zvyagintseva T.N. Antioxidant activity of fucose-containing sulfated polysaccharides obtained from *Fucus evanescens* by different extraction methods // *J. Appl. Phycol.* 2015. V. 27. P. 545–553.
- Klettner A. Oxidative stress induced cellular signaling in RPE cells // *Front. Biosci., Scholar Ed.* 2012. V. 4. P. 392–411.
- Kim D.-O., Lee K.W., Lee H.J., Lee C.Y. Vitamin C equivalent antioxidant capacity (VCEAC) of phenolic phytochemicals // *J. Agric. Food Chem.* 2002. V. 50. № 13. P. 3713–3717.
- Kim H., Ahn J.H., Song M. et al. Pretreated fucoidan confers neuroprotection against transient global cerebral ischemic injury in the gerbil hippocampal CA1 area via reducing of glial cell activation and oxidative stress // *Biomed. Pharmacother.* 2019. V. 109. P. 1718–1727.
- Kuda T., Ikemori T. Minerals, polysaccharides and antioxidant properties of aqueous solutions obtained from macroalgal beach-casts in the Noto Peninsula, Ishikawa, Japan // *Food Chem.* 2009. V. 112. № 3. P. 575–581.
- Lahrén E., Liewert I., Alban S. Gradual degradation of fucoidan from *Fucus vesiculosus* and its effect on structure, antioxidant and antiproliferative activities // *Carbohydr. Polym.* 2018. V. 192. P. 208–216.
- Li H., Ding F., Xiao L. et al. Food-derived antioxidant polysaccharides and their pharmacological potential in neurodegenerative diseases // *Nutrients*. 2017. V. 9. Art. ID 778. <https://doi.org/10.3390/nu9070778>
- Lim S.J., Aida W.M.W., Maskat M.Y. et al. Isolation and antioxidant capacity of fucoidan from selected Malaysian seaweeds // *Food Hydrocolloids*. 2014. V. 42. P. 280–288.
- Mak W., Hamid N., Liu T. et al. Fucoidan from New Zealand *Undaria pinnatifida*: Monthly variations and determination of antioxidant activities // *Carbohydr. Polym.* 2013. V. 95. № 1. P. 606–614.
- Marudhupandi T., Kumar T.T.A., Senthil S.L., Devi K.N. In vitro antioxidant properties of fucoidan fractions from *Sargassum tennerrimum* // *Pak. J. Biol. Sci.* 2014. V. 17. P. 402–407.
- Meenakshi S., Umayaparthi S., Saravanan R. et al. Hepatoprotective effect of fucoidan isolated from the seaweed *Turbinaria decurrens* in ethanol intoxicated rats // *Int. J. Biol. Macromol.* 2014. V. 67. P. 367–372.
- Mensor L.L., Menezes F.S., Leitão G.G. et al. Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH free radical method // *Phyther. Res.* 2001. V. 15. № 2. P. 127–130.
- Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. V. 97. P. 55–74.
- Pittalà V., Fidilio A., Lazzara F. et al. Effects of novel nitric oxide-releasing molecules against oxidative stress on retinal pigmented epithelial cells // *Oxid. Med. Cell. Longevity*. 2017. V. 2017. Art. ID 1420892. <https://doi.org/10.1155/2017/1420892>
- Pozharitskaya O.N., Obluchinskaya E.D., Shikov A.N. Mechanisms of bioactivities of fucoidan from the brown seaweed *Fucus vesiculosus* L. of the Barents Sea // *Mar. Drugs*. 2020. V. 18. Art. ID 275. <https://doi.org/10.3390/md18050275>
- Prieto P., Pineda M., Aguilar M. Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E // *Anal. Biochem.* 1999. V. 269. № 2. P. 337–341.
- Rahal A., Kumar A., Singh V. et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay // *BioMed Res. Int.* 2014. V. 2014. Art. ID 761264.
- Re R., Pellegrini N., Proteggente A. et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay // *Free Radical Biol. Med.* 1999. V. 26. № 9–10. P. 1231–1237.
- Ren B., Chen C., Li C. et al. Optimization of microwave-assisted extraction of *Sargassum thunbergii* polysaccharides and its antioxidant and hypoglycemic activities // *Carbohydr. Polym.* 2017. V. 173. P. 192–201.
- 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. V. 14. P. 3255–3260.

- Schieber M., Chandel N.S. ROS function in redox signaling and oxidative stress // *Curr. Biol.* 2014. V. 24. № 10. P. 453–462.
- Schneider T., Ehrig K., Liewert I., Alban S. Interference with the CXCL12/CXCR4 axis as potential antitumor strategy: superiority of a sulfated galactofucan from the brown alga *Saccharina latissima* and Fucoidan over heparins // *Glycobiology*. 2015. V. 25. P. 812–824.
- Shimada K., Fujikawa K., Yahara K., Nakamura T. Antioxidative properties of xanthan on the autoxidation of soybean oil in cyclodextrin emulsion // *J. Agric. Food Chem.* 1992. V. 40. P. 945–948.
- Vomund S., Schäfer A., Parnham M.J. et al. Nrf2, the master regulator of anti-oxidative responses // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. Art. ID 2772. <https://doi.org/10.3390/ijms18122772>
- Wang T., Jónsdóttir R., Liu H. et al. Antioxidant capacities of phlorotannins extracted from the brown algae *Fucus vesiculosus* // *J. Agric. Food Chem.* 2012. V. 60. № 23. P. 5874–5883.
- Wang J., Liu L., Zhang Q. et al. Synthesized oversulphated, acetylated and benzoyleated derivatives of fucoidan extracted from *Laminaria japonica* and their potential antioxidant activity in vitro // *Food Chem.* 2009. V. 114. P. 1285–1290.
- Wang X., Pei L., Liu H. et al. Fucoidan attenuates atherosclerosis in LDLR^{-/-} mice through inhibition of inflammation and oxidative stress // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2016. V. 9. P. 6896–6904.
- Wang Q., Song Y., He Y. et al. Structural characterisation of algae *Costaria costata* fucoidan and its effects on CCl₄-induced liver injury // *Carbohydr. Polym.* 2014. V. 107. P. 247–254.
- Wang Y., Xing M., Cao Q. et al. Biological activities of fucoidan and the factors mediating its therapeutic effects: a review of recent studies // *Mar. Drugs*. 2019. V. 17. Art. ID 183. <https://doi.org/10.3390/md17030183>
- Wang Y.-Q., Wei J.-G., Tu M.-J. et al. Fucoidan alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity via oxidative stress inhibition and Nrf2 translocation // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. Art. ID 4050. <https://doi.org/10.3390/ijms19124050>
- Wei H.Y., Gao Z.X., Zheng L.P. et al. Protective effects of fucoidan on Aβ₂₅₋₃₅ and D-Gal-induced neurotoxicity in PC12 cells and D-Gal-induced cognitive dysfunction in mice // *Mar. Drugs*. 2017. V. 15. Art. ID 77. <https://doi.org/10.3390/md15030077>
- 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. V. 32. P. 46–54.
- Zhao X., Xue C.-H., Li B.-F. Study of antioxidant activities of sulfated polysaccharides from *Laminaria japonica* // *J. Appl. Phycol.* 2008. V. 20. P. 431–436.
- Zheng Y., Liu T., Wang Z. et al. Low molecular weight fucoidan attenuates liver injury via SIRT1/AMPK/PGC1α axis in db/db mice // *Int. J. Biol. Macromol.* 2018. V. 112. P. 929–936.
- Zhong Q., Wei B., Wang S. et al. The antioxidant activity of polysaccharides derived from marine organisms: an overview // *Mar. Drugs*. 2019. V. 17. Art. ID 674. <https://doi.org/10.3390/md17120674>

May Fucoidans of Brown Algae be Considered Antioxidants?

T. I. Imbs^a and S. P. Ermakova^a

^aG.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok 690022, Russia

The ability of fucoidans to scavenge reactive oxygen species still remains a subject of debate in scientific literature, as shown by an analysis of results of recent studies on fucoidans' antioxidant activity (AOA). On the one hand, in vitro and in vivo experiments provide evidence that fucoidans of brown algae can modulate diseases associated with oxidative stress by regulating the antioxidant defense systems and signaling pathways. On the other hand, the use of "cell-free" test systems has revealed a relationship between the antioxidant activity attributed to fucoidans and the polyphenolic compounds extracted along with them. The polyphenolic compounds of brown algae referred to as phlorotannins are also known as potent antioxidants. Since the vast majority of studies use various commercial preparations or extracts containing fucoidan and polyphenolic compounds without measuring the level of the latter in polysaccharide samples, there is still no clear understanding of whether fucoidans or polyphenolic compounds, extracted along with them, are a priority component providing AOA.

Keywords: brown algae, fucoidans, polyphenols, antioxidant activity, oxidative stress