

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.46>**ВЛИЯНИЕ ФУКОКСАНТИНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ, КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ МЫШЕЙ**

Научная статья

Маклакова И.Ю.¹, Стрюкова К.В.^{2*}, Капралов А.И.³, Гребнев Д.Ю.⁴, Тренина О.А.⁵, Вечкаева И.В.⁶, Попугайло М.В.⁷, Бугаков А.С.⁸, Александрова А.Д.⁹² ORCID : 0009-0009-3849-2438;³ ORCID : 0000-0003-2742-5773;⁷ ORCID : 0000-0003-4820-5964;^{1,4} Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Российская Федерация^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (strukovaksenia9[at]gmail.com)

Аннотация

Старение – биологический процесс, сопровождающийся постепенным ухудшением всех функций и систем организма. Геропротекторы – это вещества, способные замедлять процессы возрастной инволюции организма и продлевать период активной жизни человека. Поиск геропротекторов является одной из важных задач профилактической медицины. Фукоксантин (C₄₂H₅₈O₆) – это пигмент бурых микроводорослей (таких как *Phaeodactylum tricornutum*), относящийся к классу каротиноидов. В литературе описаны его антиоксидантные, противоопухолевые, противовоспалительные и антипролиферативные эффекты. Цель исследования – выявить геропротекторные свойства фукоксантина на мышах.

Было проведено доклиническое исследование *in vivo*, в котором изучалось влияние фукоксантина на биохимические показатели, когнитивный статус и продолжительность жизни мышей. Забор крови осуществлялся внутрисердечно для изучения биохимических показателей. Для оценки влияния фукоксантина на когнитивный статус использовали тесты на когнитивные способности: «Крестообразный лабиринт», «Открытое поле с норками», «Открытая площадка».

Прием фукоксантина сопровождается снижением уровня биохимических маркеров старения – понижение триглицеридов, трансаминаз, глюкозы. Произошло восстановление липидного спектра – повышение уровня ЛПВП. Во всех проводимых нами тестах на оценку когнитивных способностей мыши, получающие фукоксантин, продемонстрировали меньший уровень тревожности и большую исследовательскую активность, чем мыши контрольной группы. В тесте «Открытая площадка» фукоксантин способствовал повышению двигательной активности мышей. При оценке продолжительности жизни мышей опытной и контрольной групп, получено, что продолжительность жизни мышей, получавших фукоксантин, была достоверно выше.

Фукоксантин можно рассматривать как перспективный геропротектор, с возможностью дальнейшего использования в клинической практике для увеличения продолжительности жизни и предотвращения развития возраст-зависимых заболеваний.

Ключевые слова: фукоксантин, геропротектор, когнитивные способности, биохимические маркеры старения, продолжительность жизни.

INFLUENCE OF FUCOXANTHIN ON BIOCHEMICAL MARKERS OF AGEING, COGNITIVE STATUS AND LONGEVITY IN MICE

Research article

Maklakova I.Y.¹, Stryukova K.V.^{2*}, Kapralov A.I.³, Grebnev D.Y.⁴, Trenina O.A.⁵, Vechkaeva I.V.⁶, Popugailo M.V.⁷, Bugakov A.S.⁸, Aleksandrova A.D.⁹² ORCID : 0009-0009-3849-2438;³ ORCID : 0000-0003-2742-5773;⁷ ORCID : 0000-0003-4820-5964;^{1,4} Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russian Federation^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

* Corresponding author (strukovaksenia9[at]gmail.com)

Abstract

Ageing is a biological process accompanied by gradual deterioration of all functions and systems of the organism. Geroprotectors are substances capable of slowing down the processes of age-related involution of the organism and prolonging the period of active life. The search for geroprotectors is one of the important tasks of preventive medicine. Fucoxanthin (C₄₂H₅₈O₆) is a pigment of brown microalgae (such as *Phaeodactylum tricornutum*) belonging to the class of carotenoids. Its antioxidant, antitumour, anti-inflammatory and antiproliferative effects have been described in the literature. The aim of the study was to identify the geroprotective properties of fucoxanthin in mice.

A preclinical *in vivo* study was conducted to examine the effect of fucoxanthin on biochemical indices, cognitive status and longevity of mice. Blood sampling was performed intracardiacly to study biochemical parameters. To evaluate the effect of

fucoxanthin on cognitive status, the following cognitive ability tests were used: "Cross maze", "Open field with minks", "Open ground".

Fucoxanthin administration is accompanied by a decrease in the level of biochemical markers of ageing – lowering triglycerides, transaminases, glucose. There was a recovery of the lipid spectrum – an increase in the level of HDL. In all the cognitive assessment tests we conducted, the mice receiving fucoxanthin showed a lower level of anxiety and greater exploratory activity than mice of the control group. In the "Open ground" test, fucoxanthin promoted increased motor activity in mice. When assessing the life expectancy of mice of experimental and control groups, it was found that the life expectancy of mice receiving fucoxanthin was significantly higher.

Fucoxanthin can be regarded as a promising geroprotector, with the possibility of further use in clinical practice to increase life expectancy and prevent the development of age-related diseases.

Keywords: fucoxanthin, geroprotectant, cognitive abilities, biochemical markers of ageing, longevity.

Введение

Старение – биологический процесс, сопровождающийся постепенным ухудшением всех функций и систем организма. Старение – один из основных факторов, повышающих риск развития хронических заболеваний, таких как сахарный диабет II типа, ишемическая болезнь сердца, нейродегенеративные заболевания (болезни Альцгеймера и Паркинсона). Геропротекторы – это вещества, способные замедлять процессы возрастной инволюции организма и продлевать период активной жизни человека. Поиск геропротекторов является одной из важных задач профилактической медицины. По причине соизмеримости продолжительности жизнью исследователя и исследуемого человека испытания потенциального геропротектора проводят на лабораторных животных [1], [3], [4], [5].

В настоящее время активно изучаются свойства фукоксантина. Фукоксантин ($C_{42}H_{58}O_6$) – это пигмент бурых микроводорослей (таких как *Phaeodactylum tricornutum*), относящийся к классу каротиноидов. Пищевой фукоксантин метаболизируется в кишечнике, плазме и других тканях до различных метаболитов, включая фукоксантинол. В литературе описано антиоксидантное действие фукоксантина, обусловленное наличием в молекуле уникальной алленовой связи и кислородных функциональных групп и заключающееся в поглощении синглетного молекулярного кислорода и свободных радикалов. В дополнение к антиоксидантным свойствам, фукоксантин проявляет противоопухолевые, противовоспалительные и антипролиферативные эффекты. В исследованиях на мухах рода *Drosophila* выявлено положительное влияние на уровень экспрессии генов, плодовитость и продолжительность жизни. Изучение эффектов фукоксантина указывает на его возможные геропротекторные способности [3], [6], [8], [10].

Целью нашего исследования было выявить геропротекторные свойства фукоксантина. В данной статье представлены результаты влияния фукоксантина на биохимические маркеры старения, когнитивный статус и продолжительность жизни у аутбредных мышей линии ICR (CD-1).

Материалы и методы

Было проведено доклиническое исследование *in vivo*, в котором изучалось влияние фукоксантина на биохимические показатели (биохимический анализатор Chem Well 2910 (Combi, США)), когнитивный статус и продолжительность жизни мышей.

В эксперименте участвовала выборка из 60 мышей, включающая в себя 30 мышей опытной и 30 мышей контрольной группы. Мыши опытной группы начали получать фукоксантин в зрелом возрасте (10 месяцев). Они получали его в дозе 20 мг/кг массы тела в сутки перорально в поилке в свободном доступе в течение 8-ми месяцев. Забор крови осуществлялся внутрисердечно для изучения биохимических показателей. Кровь была подвергнута центрифугированию. Автоматическим лабораторным дозатором забирали плазму из пробирок с отцентрифугированной кровью и помещали в другие пробирки, которые в дальнейшем хранились в холодильнике.

Для оценки влияния фукоксантина на когнитивный статус использовали тесты на когнитивные способности: «Крестообразный лабиринт», «Открытое поле с норками», «Открытая площадка». Тесты «Крестообразный лабиринт» и «Открытое поле с норками» предназначены для изучения тревожности и исследовательской активности лабораторных животных. Тест «открытая площадка» используется для оценки двигательной активности испытуемых животных.

В ходе проведения теста «Крестообразный лабиринт» мыши были помещены в экспериментальную установку, состоящую из закрытых и открытых рукавов, соединенных перпендикулярно через открытую площадку в центре. Однотипные рукава располагались на противоположных сторонах лабиринта. Поведение мышей фиксировалось с помощью автоматической системы видеофиксации VideoTrackingSystem для подсчета посредством программного обеспечения ANY-maze времени нахождения животных в открытых и закрытых рукавах установки.

При проведении теста «Открытое поле с норками» мыши помещались на экспериментальную площадку с углублениями – «норками». Компьютерная программа фиксировала следующие параметры поведения:

- 1) количество заглядываний в норки;
- 2) количество склонений за пределы платформы;
- 3) количество актов груминга (эмоциональный статус);
- 4) количество актов дефекации (вегетативный статус).

Для оценки двигательной активности в тесте «Открытая площадка» животных каждой экспериментальной группы по одному помещали в камеру, дно которой было расчерчено на 16 квадратов. Четыре центральных квадрата были обозначены как центральная зона, остальные – зона периметра. Фиксировали следующие параметры поведения:

- 1) время в центральной зоне (с);
- 2) время в зоне периметра (с);
- 3) пройденная дистанция (м);
- 4) количество пересеченных квадратов;

5) средняя скорость (м/с);

6) макс. скорость (м/с).

Была проведена статистическая обработка данных с применением компьютерной программы GraphPad Prism (подсчет средних значений, среднеквадратического отклонения и t-критерия Стьюдента). Статистически значимые различия между средними величинами считались достаточными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для выявления влияния фукоксантина на маркеры старения у мышей изучены биохимические показатели сыворотки крови: триглицериды, билирубин, холестерин, глюкоза, АСТ, АЛТ, ЛПВП. В результате исследования получены следующие изменения в липидном обмене: у мышей опытной группы уровень триглицеридов, для которых характерно повышение с возрастом [11], был меньше, чем у контрольной группы. ЛПВП обладают антиатерогенной активностью, обусловленной способностью опосредовать обратный транспорт холестерина [12]. Известно, что с возрастом уровень ЛПВП понижается [13]. В нашей работе получено повышение этого показателя у опытной группы по сравнению с контролем. Старение вызывает изменения и в углеводном обмене, которые сопровождаются снижением толерантности к глюкозе, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови [14]. В проведенном нами исследовании уровень глюкозы в крови мышей, получавших фукоксантин, был ниже, чем в контрольной. Повышение в крови концентрации трансаминаз (АСТ, АЛТ) может быть связано с повреждением печени – цитолизом гепатоцитов [15]. В опытной группе уровень трансаминаз был ниже, чем в контрольной (таблица 1). Мы не обнаружили существенного воздействия фукоксантина на концентрацию билирубина и холестерина. Увеличение уровня триглицеридов и снижение уровня трансаминаз крови получены при приеме мышами фукоксантина в исследовании А.П. Лыкова и соавт. [16]. Таким образом, получено, что прием фукоксантина сопровождается снижением уровня биохимических маркеров старения – понижением триглицеридов, трансаминаз, глюкозы. Произошло восстановление липидного спектра – повышение уровня ЛПВП.

Таблица 1 - Изменение биохимических маркеров старения под влиянием фукоксантина

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.46.1>

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа	Отличия в %, достоверность
Триглицериды, ммоль/л	1,19±0,03	0,8±0,04	-48,75% ***
Билирубин общий, мкмоль/л	10,29±0,22	10,81±0,39	+5,05%
Холестерин, ммоль/л	2,47±0,04	2,4±0,05	-2,92%
Глюкоза, ммоль/л	8,87±0,18	7,04±0,13	-25,99% ***
АСТ, Е/л	107,5±2,49	83,4±2,5	-28,9% ***
АЛТ, Е/л	82,9±2,31	62,3±1,66	-33,07% ***
ЛПВП, ммоль/л	1,43±0,04	1,93±0,03	+34,97% ***

Примечание: статистическая значимость * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$

Такие тесты на оценку когнитивных способностей, как «Крестообразный лабиринт» и «Открытая площадка», основаны на естественной склонности грызунов приближаться к потенциально опасной ситуации и избегать ее. Грызуны обычно избегают открытых пространств, которые считаются опасными, и вместо этого, как правило, остаются в закрытых территориях в течение длительного времени. Активное исследование открытых пространств обычно интерпретируется как низкий уровень тревожности [17], [18]. Старение сопровождается увеличением уровня тревожности и повышением эмоциональной лабильности [19], [20], [21]. По этой причине пожилые мыши в большей степени склонны к нахождению в темных пространствах по сравнению с мышами молодого возраста. В нашем исследовании в тесте «Крестообразный лабиринт» мыши, которые получали фукоксантин, большее время проводили в открытом рукаве по сравнению с мышами контрольной группы (рисунок 1). Таким образом, мыши, получающие фукоксантин, продемонстрировали меньший уровень тревожности и большую исследовательскую активность, чем мыши контрольной группы.

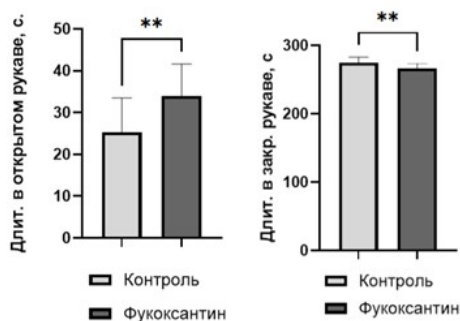


Рисунок 1 - Тест «Крестообразный лабиринт»
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.46.2>

Примечание: статистическая значимость * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$

В тесте «Открытая площадка» мыши опытной группы находились в центральной зоне дольше, чем мыши контрольной, что свидетельствует об их более низкой тревожности и повышенном исследовательском поведении (рисунок 2). Ряд исследований показал, что по сравнению с молодыми мышами, у пожилых мышей наблюдается снижение поведенческих показателей, связанных не только с когнитивными, но и моторными функциями [22]. Известно, что старение сопровождается снижением двигательной активности за счет снижения мышечной массы и силы [23]. Такие изменения обусловлены возрастными нарушениями обмена белков и органелл, воспалением, нервно-мышечной дегенерацией и снижением функции митохондрий [24]. В нашем исследовании при анализе показателей двигательной активности в тесте «Открытая площадка» получена большая средняя и максимальная скорость движения у мышей опытной группы, что привело к увеличению пройденной ими дистанции и количества пересеченных квадратов по сравнению с контрольной группой мышей (рисунок 2). Таким образом, можно сделать вывод, что фукоксантин способствует повышению двигательную активность мышей. Это может быть связано с противовоспалительными свойствами фукоксантина [6].

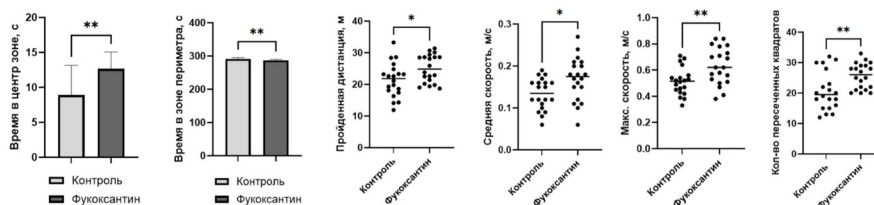


Рисунок 2 - Тест «Открытая площадка»
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.46.3>

Примечание: статистическая значимость * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$

Увеличение частоты таких поведенческих реакций, как груминг и дефекации, согласуется с повышенным уровнем тревожности [19], [25], [26], [27]. При проведении теста «Открытое поле с норками» обнаружено, что животные, получавшие фукоксантин, продемонстрировали более низкое количество актов груминга и дефекации, что может говорить о стабильном эмоциональном и вегетативном состоянии. Также у мышей опытной группы отмечено большее количество заглядываний в норки, склонений за пределы платформы. Это свидетельствует о менее выраженной тревожности и более высокой исследовательской активности [28] по сравнению с мышами контрольной группы. Следовательно, фукоксантин снижает эмоциональную лабильность, повышает стрессоустойчивость и увеличивает исследовательскую активность (рисунок 3).

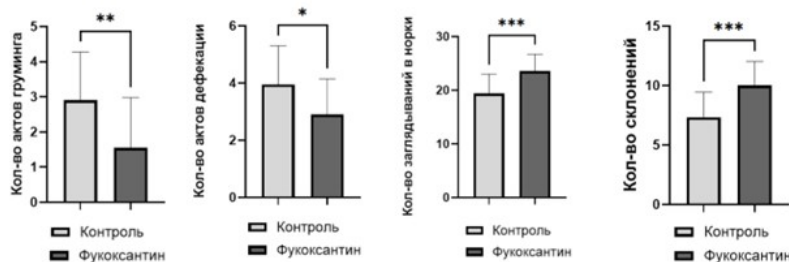


Рисунок 3 - Тест «Открытое поле с норками»
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.46.4>

Примечание: статистическая значимость * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$

При оценке продолжительности жизни мышей опытной и контрольной групп, получено, что продолжительность жизни мышей, получавших фукоксантин, была достоверно выше (рисунок 4).

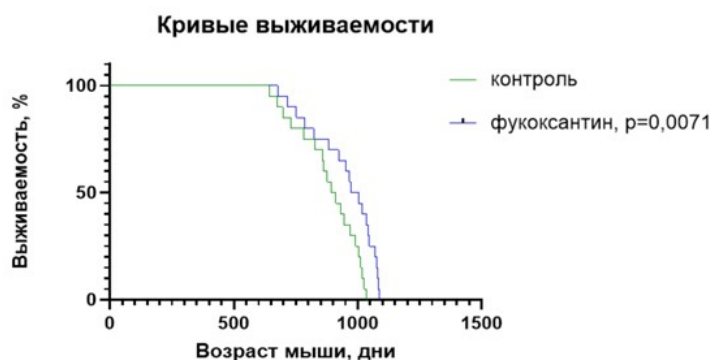


Рисунок 4 - Влияние фукоксантина на продолжительность жизни мышей
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.46.5>

В настоящее время в научном сообществе нет единого мнения о критериях отбора потенциальных геропротекторов. Москалевым А.А. и соавт. предложен набор критериев, характеризующих потенциальные геропротекторы: увеличение продолжительности жизни у модельных организмов, улучшение биомаркеров старения, низкая токсичность, минимальные побочные эффекты, улучшение качества жизни [29]. Рядом авторов описано, что фукоксантин как натуральное вещество, полученное из растений, не обладает токсичностью и имеет меньше побочных эффектов по сравнению с синтетическими препаратами [30], профилактирует возраст-зависимые заболевания [4], [5]. Следовательно, результаты свидетельствуют о том, что фукоксантин: оказывает влияние на биохимические показатели биологического возраста, увеличивает двигательную активность, снижает тревожность, поддерживает исследовательскую активность на более высоком уровне, увеличивает продолжительность жизни и, таким образом, соответствует основным критериям геропротектора.

Заключение

Таким образом, фукоксантин можно рассматривать как перспективный геропротектор, с возможностью дальнейшего использования в клинической практике для увеличения продолжительности жизни и предотвращения развития возраст-зависимых заболеваний.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Василевич Н.И. Знать врага в лицо: молекулярные маркеры старения / Н.И. Василевич // Лаборатория и производство. — 2020. — № 3-4. — С. 118–128.

2. Мещанинов В.Н. Биологический возраст как показатель эффективности при метаболической геропрофилактике / В.Н. Мещанинов [и др.] // Вестник Уральского государственного медицинского университета. — 2019. — № 3–4. — 2019.
3. Гурьевских Э.А. Геропротекторы растительного происхождения / Э.А. Гурьевских [и др.] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, (Екатеринбург, 8-9 апреля 2021): в 3-х т. — Уральский государственный медицинский университет, 2021.
4. Li N. Advances in fucoxanthin chemistry and management of neurodegenerative diseases / N. Li, X. Gao, L. Zheng [et al.] // *Phytomedicine*. — 2022. — № 105. — P. 154352. — DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154352.
5. Oliyaei N. Multiple roles of fucoxanthin and astaxanthin against Alzheimer's disease: Their pharmacological potential and therapeutic insights / N. Oliyaei, M. Moosavi-Nasab, N. Tanideh [et al.] // *Brain Res Bull*. — 2023. — № 193. — P. 11–21. — DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.11.018.
6. Гребнев Д.Ю. Геропротекторные свойства фукоксантина / Д.Ю. Гребнев, И.Ю. Маклакова, Д.И. Титова [и др.] // УРМЖ. — 2022. — № 5.
7. Seo E. Reactive oxygen species-induced changes in glucose and lipid metabolism contribute to the accumulation of cholesterol in the liver during aging / E. Seo, H. Kang, H. Choi [et al.] // *Aging Cell*. — 2019. — № 18(2). — P. e12895. — DOI: 10.1111/accel.12895.
8. Leonard M. Effects of Dietary Supplementation of a Microalgae Extract Containing Fucoxanthin Combined with Guarana on Cognitive Function and Gaming Performance / M. Leonard, J. Maury, B. Dickerson [et al.] // *Nutrients*. — 2023. — № 15(8). — P. 1918. — DOI: 10.3390/nu15081918.
9. Pruccoli L. Antioxidant and Neuroprotective Effects of Fucoxanthin and Its Metabolite Fucoxanthinol: A Comparative In Vitro Study / L. Pruccoli, M. Balducci, B. Pagliarani [et al.] // *Curr Issues Mol Biol*. — 2024. — № 46(6). — P. 5984–5998. — DOI: 10.3390/cimb46060357.
10. Park H.A. Anti-Apoptotic Effects of Carotenoids in Neurodegeneration / H.A. Park, M.M. Hayden, S. Bannerman [et al.] // *Molecules*. — 2020. — № 25(15). — P. 3453. — DOI: 10.3390/molecules25153453.
11. Wu J. The rhythmic coupling of Egr-1 and Cidea regulates age-related metabolic dysfunction in the liver of male mice / J. Wu, D. Bu, H. Wang [et al.] // *Nat Commun*. — 2023. — № 14(1). — P. 1634. — DOI: 10.1038/s41467-023-36775-8.
12. Simo O.K. The Susceptibility to Diet-Induced Atherosclerosis Is Exacerbated with Aging in C57B1/6 Mice / O.K. Simo, H. Berrougui, T. Fulop [et al.] // *Biomedicines*. — 2021. — № 9(5). — P. 487. — DOI: 10.3390/biomedicines9050487.
13. Wang Y. Antioxidant effects of Bifidobacterium longum T37a in mice weight loss and aging model induced by D-galactose / Y. Wang, J. Wang, H. Li [et al.] // *BMC Microbiol*. — 2023. — № 23(1). — P. 103. — DOI: 10.1186/s12866-023-02846-5.
14. Seo E. Reactive oxygen species-induced changes in glucose and lipid metabolism contribute to the accumulation of cholesterol in the liver during aging / E. Seo, H. Kang, H. Choi [et al.] // *Aging Cell*. — 2019. — № 18(2). — P. e12895. — DOI: 10.1111/accel.12895.
15. Song H. Metformin attenuated sepsis-associated liver injury and inflammatory response in aged mice / H. Song, X. Zhang, R. Zhai [et al.] // *Bioengineered*. — 2022. — № 13(2). — P. 4598–4609. — DOI: 10.1080/21655979.2022.2036305.
16. Лыков А.П. Влияние назначения per os мышам Balb/c спиртового и масляного экстрактов фукоксантина на биохимические параметры и уровень цитокинов в сыворотке крови / А.П. Лыков [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. — 2024. — Т. 44. — № 2. — С. 58–63.
17. Shoji H. Effects of test experience, closed-arm wall color, and illumination level on behavior and plasma corticosterone response in an elevated plus maze in male C57BL/6J mice: a challenge against conventional interpretation of the test / H. Shoji, T. Miyakawa // *Mol Brain*. — 2021. — № 14(1). — P. 34. — DOI: 10.1186/s13041-020-00721-2.
18. Zheng H. Gastrointestinal microbiome of ARDS patients induces neuroinflammation and cognitive impairment in mice / H. Zheng, Q. Zhao, J. Chen [et al.] // *J Neuroinflammation*. — 2023. — № 20(1). — P. 166. — DOI: 10.1186/s12974-023-02825-7.
19. Zhuang H. Long-term high-fat diet consumption by mice throughout adulthood induces neurobehavioral alterations and hippocampal neuronal remodeling accompanied by augmented microglial lipid accumulation / H. Zhuang, X. Yao, H. Li [et al.] // *Brain Behav Immun*. — 2022. — № 100. — P. 155–171. — DOI: 10.1016/j.bbi.2021.11.018.
20. Pentkowski N.S. Anxiety and Alzheimer's disease: Behavioral analysis and neural basis in rodent models of Alzheimer's-related neuropathology / N.S. Pentkowski, K.K. Rogge-Obando, T.N. Donaldson [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev*. — 2021. — № 127. — P. 647–658. — DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.005.
21. Долгополова О.А. Психологическое благополучие пожилого человека / О.А. Долгополова, Д.М. Зиновьева, К.А. Булах // Психологическое благополучие современного человека : Материалы Международной заочной научно-практической конференции, Екатеринбург, 20 марта 2019 года. — Екатеринбург: Уральский государственный педагогический университет: Российское психологическое общество, 2019. — С. 288–292.
22. Shoji H. Age-related behavioral changes from young to old age in male mice of a C57BL/6J strain maintained under a genetic stability program / H. Shoji, T. Miyakawa // *Neuropsychopharmacol Rep*. — 2019. — № 39(2). — P. 100–118. — DOI: 10.1002/npr2.12052.
23. Cai Y. Elimination of senescent cells by β -galactosidase-targeted prodrug attenuates inflammation and restores physical function in aged mice / Y. Cai, H. Zhou, Y. Zhu [et al.] // *Cell Res*. — 2020. — № 30(7). — P. 574–589. — DOI: 10.1038/s41422-020-0314-9.
24. Pruccoli L. Antioxidant and Neuroprotective Effects of Fucoxanthin and Its Metabolite Fucoxanthinol: A Comparative In Vitro Study / L. Pruccoli, M. Balducci, B. Pagliarani [et al.] // *Curr Issues Mol Biol*. — 2024. — № 46(6). — P. 5984–5998. — DOI: 10.3390/cimb46060357.

25. Li M. Differentially Expressed Genes in the Brain of Aging Mice With Cognitive Alteration and Depression- and Anxiety-Like Behaviors / M. Li, S. Su, W. Cai [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* — 2020. — № 8. — P. 814. — DOI: 10.3389/fcell.2020.00814.
26. Sun J. Excitatory SST neurons in the medial prelemniscal nucleus control repetitive self-grooming and encode reward / J. Sun, Y. Yuan, X. Wu [et al.] // *Neuron.* — 2022. — № 110(20). — P. 3356–3373. — DOI: 10.1016/j.neuron.2022.08.010.
27. Damián J.P. Central Alteration in Peripheral Neuropathy of Trembler-J Mice: Hippocampal pmp22 Expression and Behavioral Profile in Anxiety Tests / J.P. Damián, L. Vázquez Alberdi, L. Canclini [et al.] // *Biomolecules.* — 2021. — № 11(4). — P. 601. — DOI: 10.3390/biom11040601.
28. Корниенко Е.В. Влияние пищевой добавки глутамат натрия (E621) на организм крыс / Е.В. Корниенко // *Актуальные вопросы ветеринарии.* — 2020. — С. 109.
29. Proshkina E. Terpenoids as Potential Geroprotectors / E. Proshkina, S. Plyusnin, T. Babak [et al.] // *Antioxidants (Basel).* — 2020. — № 9(6). — P. 529. — DOI: 10.3390/antiox9060529.
30. Ahmed S.A. The Anticancer Effects of Marine Carotenoid Fucoxanthin through Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)-AKT Signaling on Triple-Negative Breast Cancer Cells / S.A. Ahmed, P. Mendonca, S.S. Messeha [et al.] // *Molecules.* — 2023. — № 29(1). — P. 61. — DOI: 10.3390/molecules29010061.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Vasilevich N.I. Znat' vruga v lico: molekularnyye markery starenija [Know the enemy by sight: molecular markers of ageing] / N.I. Vasilevich // *Laboratorija i proizvodstvo [Laboratory and Production].* — 2020. — № 3-4. — P. 118–128. [in Russian]
2. Meshhaninov V.N. Biologicheskij vozrast kak pokazatel' jeffektivnosti pri metabolicheskoj geroprofilaktike [Biological age as an indicator of effectiveness in metabolic geroprophylaxis] / V.N. Meshhaninov [et al.] // *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Bulletin of the Ural State Medical University].* — 2019. — № 3-4. — 2019. [in Russian]
3. Gur'evskih Je.A. Geroprotektory rastitel'nogo proishozhdenija [Geroprotectors of plant origin] / Je.A. Gur'evskih [et al.] // *Aktual'nye voprosy sovremennoj medicinskoj nauki i zdrazvoohranenija: Materialy VI Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii molodyh uchjonyh i studentov, posvjashhennoj godu nauki i tehnologij.* (Ekaterinburg, 8-9 aprelya 2021); v 3-h t. [Topical issues of modern medical science and health care: Proceedings of the VI International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, dedicated to the year of science and technology, (Yekaterinburg, 8-9 April 2021); in 3 vol.] — Ural State Medical University, 2021. [in Russian]
4. Li N. Advances in fucoxanthin chemistry and management of neurodegenerative diseases / N. Li, X. Gao, L. Zheng [et al.] // *Phytomedicine.* — 2022. — № 105. — P. 154352. — DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154352.
5. Oliyaei N. Multiple roles of fucoxanthin and astaxanthin against Alzheimer's disease: Their pharmacological potential and therapeutic insights / N. Oliyaei, M. Moosavi-Nasab, N. Tanideh [et al.] // *Brain Res Bull.* — 2023. — № 193. — P. 11–21. — DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.11.018.
6. Grebnev D.Ju. Geroprotektornye svojstva fukoksantina [Geroprotective properties of fucoxanthin] / D.Ju. Grebnev, I.Ju. Maklakova, D.I. Titova [et al.] // *URMZh [UMJ].* — 2022. — № 5. [in Russian]
7. Seo E. Reactive oxygen species-induced changes in glucose and lipid metabolism contribute to the accumulation of cholesterol in the liver during aging / E. Seo, H. Kang, H. Choi [et al.] // *Aging Cell.* — 2019. — № 18(2). — P. e12895. — DOI: 10.1111/accel.12895.
8. Leonard M. Effects of Dietary Supplementation of a Microalgae Extract Containing Fucoxanthin Combined with Guarana on Cognitive Function and Gaming Performance / M. Leonard, J. Maury, B. Dickerson [et al.] // *Nutrients.* — 2023. — № 15(8). — P. 1918. — DOI: 10.3390/nu15081918.
9. Pruccoli L. Antioxidant and Neuroprotective Effects of Fucoxanthin and Its Metabolite Fucoxanthinol: A Comparative In Vitro Study / L. Pruccoli, M. Balducci, B. Pagliarani [et al.] // *Curr Issues Mol Biol.* — 2024. — № 46(6). — P. 5984–5998. — DOI: 10.3390/cimb46060357.
10. Park H.A. Anti-Apoptotic Effects of Carotenoids in Neurodegeneration / H.A. Park, M.M. Hayden, S. Bannerman [et al.] // *Molecules.* — 2020. — № 25(15). — P. 3453. — DOI: 10.3390/molecules25153453.
11. Wu J. The rhythmic coupling of Egr-1 and Cidea regulates age-related metabolic dysfunction in the liver of male mice / J. Wu, D. Bu, H. Wang [et al.] // *Nat Commun.* — 2023. — № 14(1). — P. 1634. — DOI: 10.1038/s41467-023-36775-8.
12. Simo O.K. The Susceptibility to Diet-Induced Atherosclerosis Is Exacerbated with Aging in C57B1/6 Mice / O.K. Simo, H. Berrougui, T. Fulop [et al.] // *Biomedicines.* — 2021. — № 9(5). — P. 487. — DOI: 10.3390/biomedicines9050487.
13. Wang Y. Antioxidant effects of Bifidobacterium longum T37a in mice weight loss and aging model induced by D-galactose / Y. Wang, J. Wang, H. Li [et al.] // *BMC Microbiol.* — 2023. — № 23(1). — P. 103. — DOI: 10.1186/s12866-023-02846-5.
14. Seo E. Reactive oxygen species-induced changes in glucose and lipid metabolism contribute to the accumulation of cholesterol in the liver during aging / E. Seo, H. Kang, H. Choi [et al.] // *Aging Cell.* — 2019. — № 18(2). — P. e12895. — DOI: 10.1111/accel.12895.
15. Song H. Metformin attenuated sepsis-associated liver injury and inflammatory response in aged mice / H. Song, X. Zhang, R. Zhai [et al.] // *Bioengineered.* — 2022. — № 13(2). — P. 4598–4609. — DOI: 10.1080/21655979.2022.2036305.
16. Lykov A.P. Vlijanie naznachenija per os mysham Balb/c spirtovogo i masljanogo jekstraktov fukoksantina na biohimicheskie parametry i uroven' citokinov v syvorotke krovi [Effect of administration per os to Balb/c mice of alcoholic and oil extracts of fucoxanthin on biochemical parameters and cytokine levels in blood serum] / A.P. Lykov [et al.] // *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal].* — 2024. — Vol. 44. — № 2. — P. 58–63. [in Russian]

17. Shoji H. Effects of test experience, closed-arm wall color, and illumination level on behavior and plasma corticosterone response in an elevated plus maze in male C57BL/6J mice: a challenge against conventional interpretation of the test / H. Shoji, T. Miyakawa // *Mol Brain*. — 2021. — № 14(1). — P. 34. — DOI: 10.1186/s13041-020-00721-2.
18. Zheng H. Gastrointestinal microbiome of ARDS patients induces neuroinflammation and cognitive impairment in mice / H. Zheng, Q. Zhao, J. Chen [et al.] // *J Neuroinflammation*. — 2023. — № 20(1). — P. 166. — DOI: 10.1186/s12974-023-02825-7.
19. Zhuang H. Long-term high-fat diet consumption by mice throughout adulthood induces neurobehavioral alterations and hippocampal neuronal remodeling accompanied by augmented microglial lipid accumulation / H. Zhuang, X. Yao, H. Li [et al.] // *Brain Behav Immun*. — 2022. — № 100. — P. 155–171. — DOI: 10.1016/j.bbi.2021.11.018.
20. Pentkowski N.S. Anxiety and Alzheimer's disease: Behavioral analysis and neural basis in rodent models of Alzheimer's-related neuropathology / N.S. Pentkowski, K.K. Rogge-Obando, T.N. Donaldson [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev*. — 2021. — № 127. — P. 647–658. — DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.005.
21. Dolgoplova O.A. Psihologicheskoe blagopoluchie pozhilogo cheloveka [Psychological well-being of an elderly person] / O.A. Dolgoplova, D.M. Zinov'eva, K.A. Bulah // Psihologicheskoe blagopoluchie sovremennogo cheloveka : Materialy Mezhdunarodnoj zaochnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Ekaterinburg, 20 marta 2019 goda [Psychological well-being of modern man : Proceedings of the International Correspondence Scientific and Practical Conference, Yekaterinburg, 20 March 2019]. — Yekaterinburg: Ural State Pedagogical University: Russian Psychological Society, 2019. — P. 288–292. [in Russian]
22. Shoji H. Age-related behavioral changes from young to old age in male mice of a C57BL/6J strain maintained under a genetic stability program / H. Shoji, T. Miyakawa // *Neuropsychopharmacol Rep*. — 2019. — № 39(2). — P. 100–118. — DOI: 10.1002/npr2.12052.
23. Cai Y. Elimination of senescent cells by β -galactosidase-targeted prodrug attenuates inflammation and restores physical function in aged mice / Y. Cai, H. Zhou, Y. Zhu [et al.] // *Cell Res*. — 2020. — № 30(7). — P. 574–589. — DOI: 10.1038/s41422-020-0314-9.
24. Pruccoli L. Antioxidant and Neuroprotective Effects of Fucoxanthin and Its Metabolite Fucoxanthinol: A Comparative In Vitro Study / L. Pruccoli, M. Balducci, B. Pagliarani [et al.] // *Curr Issues Mol Biol*. — 2024. — № 46(6). — P. 5984–5998. — DOI: 10.3390/cimb46060357.
25. Li M. Differentially Expressed Genes in the Brain of Aging Mice With Cognitive Alteration and Depression- and Anxiety-Like Behaviors / M. Li, S. Su, W. Cai [et al.] // *Front Cell Dev Biol*. — 2020. — № 8. — P. 814. — DOI: 10.3389/fcell.2020.00814.
26. Sun J. Excitatory SST neurons in the medial prelemniscal nucleus control repetitive self-grooming and encode reward / J. Sun, Y. Yuan, X. Wu [et al.] // *Neuron*. — 2022. — № 110(20). — P. 3356–3373. — DOI: 10.1016/j.neuron.2022.08.010.
27. Damián J.P. Central Alteration in Peripheral Neuropathy of Trembler-J Mice: Hippocampal pmp22 Expression and Behavioral Profile in Anxiety Tests / J.P. Damián, L. Vázquez Alberdi, L. Canclini [et al.] // *Biomolecules*. — 2021. — № 11(4). — P. 601. — DOI: 10.3390/biom11040601.
28. Kornienko E.V. Vlijanie pishhevoj dobavki glutamat natrija (E621) na organizm krysa [Effect of food additive sodium glutamate (E621) on the organism of rats] / E.V. Kornienko // Aktual'nye voprosy veterinarii [Topical Issues of Veterinary Medicine]. — 2020. — P. 109. [in Russian]
29. Proshkina E. Terpenoids as Potential Geroprotectors / E. Proshkina, S. Plyusnin, T. Babak [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. — 2020. — № 9(6). — P. 529. — DOI: 10.3390/antiox9060529.
30. Ahmed S.A. The Anticancer Effects of Marine Carotenoid Fucoxanthin through Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)-AKT Signaling on Triple-Negative Breast Cancer Cells / S.A. Ahmed, P. Mendonca, S.S. Messeha [et al.] // *Molecules*. — 2023. — № 29(1). — P. 61. — DOI: 10.3390/molecules29010061.